Über Säuren und Amine als Protozoengifte

DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität zu Hamburg

vorgelegt von

HELMUT HÖTER
aus Hamburg

Hamburg 1938.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548104_0111

Vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Staatsinstitut der Hansischen Universität auf Anregung von Herrn Professor Dr. K. Kindler ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Kindler, sage ich meinen herzlichen Dank für das mir stets bewiesene Wohlwollen.

Hamburg, im April 1938.

Helmut Höter.

ALLGEMEINER TEIL.

Die pathogenen Protozoen sind gefährliche Feinde der menschlichen Gesundheit. Das gilt besonders für die Erreger der Amöbenruhr und der Malaria. Zu den pathogenen Protozoen gehören auch die Trypanosomen. Sie sind die Erreger der sogenannten Trypanosen. Bei den Trypanosen handelt es sich meist um Krankheiten, die wie Surra, Nagana (Tsetsekrankheit) und Durine (Beschälseuche der Pferde), Tiere heimsuchen. Zwei Trypanosen befallen auch den Menschen: die Schlafkrankheit, die weite Gebiete Afrikas unbewohnbar gemacht hat, und die Kala-Azar. An ihr starben vor Entdeckung des Neostibosans allein in Indien alljährlich etwa 1 Million Menschen.

Viele Jahrhunderte war man gegenüber den pathogenen Protozoen machtlos. Erst im Jahre 1902 machten Lavaran und Mesnil (1) eine Entdeckung, die für die Auffindung von Protozoengiften wichtig werden sollte. Sie fanden, daß Trypanosomen im Blut von Warmblütern, denen man Arsen-3-oxyd injizierte, rasch abstarben. In demselben Jahre wurde von den Vereinigten Chemischen Werken Charlottenburg eine organische Arsenverbindung unter dem Namen „Atoxyl" (2) in den Handel gebracht. In ihr liegt das Natriumsalz der p-Aminophenyl-arsinsäure vor. Atoxyl ist, wie der Name schon andeutet, für die Warmblüter wenig giftig, und zwar etwa 40mal weniger als die äquivalente Menge Arsen-3-oxyd. Wegen der geringen Giftigkeit wurde Atoxyl im Jahre 1904 von Ehrlich und Shiga (3) bei experimenteller Trypanosomeninfektion geprüft. Während diese Forscher dabei keinen Erfolg erzielten, war die gleiche Prüfung, die Thomas (4) im folgenden Jahre durchführte, erfolgreich. Die praktische Nutzanwendung aus Thomas' Versuchen zog Robert Koch (5): Er bekämpfte in den Jahren 1906 und 1907 mit Hilfe des Atoxyls erfolgreich die Schlafkrankheit.

Bei der Verwendung des Atoxyls kommt es mitunter zu Sehstörungen, ja zu Erblindungen. Ehrlich synthetisierte daher Abkömmlinge der p-Aminophenyl-arsinsäure. Von ihnen hat sich das Natriumsalz des 4-Arsinsäure-phenylglycinamids bei der Bekämpfung der afrikanischen Schlafkrankheit gut bewährt. Die genannte Verbindung befindet sich unter dem Namen Novatoxyl im Handel.

Außer arsenhaltigen Protozoengiften gibt es daneben auch antimonhaltige. Am längsten bekannt ist der Brechweinstein. Mit ihm konnten Plimmer und Thomson (6) im Jahre 1907 im Blute infizierter Mäuse und Ratten sowohl Nagana- als auch Surra-Trypanosomen innerhalb einer halben Stunde zum Absterben bringen. Zum Heilen hat sich der Brechweinstein wenig bewährt, da die Injektion seiner Lösungen häufig Entzündungen und schwere Vergiftungen verursacht.

Viel günstiger als Brechweinstein wirkt das unter der Bezeichnung

„Heyden 693" eingeführte Diäthylaminsalz der dem Atoxyl entsprechenden Antimonverbindung: $4—H_2N \cdot C_6H_4—SbO_3H_2 \cdot NH(C_2H_5)_2$. Ein Polymeres dieser Verbindung ist das Neostibosan. Es ist das beste Mittel zur Bekämpfung der Kala-Azar.

So schön die Erfolge sind, die man mit organischen Verbindungen der Schwermetalle im Kampf gegen pathogene Protozoen erzielt hat, so muß doch das Ziel der Chemotherapie bleiben, von den giftigen, körperfremden Schwermetallen abzukommen. Denn die wiederholte Zuführung solcher Verbindungen bringt die Gefahr mit sich, daß die Schwermetalle in bestimmten Organen sich anhäufen und daß dadurch nicht wieder gut zu machende Schädigungen eintreten.

Gegen drei Protozoenkrankheiten sind rein organische Verbindungen bereits erfolgreich angewandt worden: Gegen die Schlafkrankheit benutzt man das Germanin. Es befreit das Blut im Anfangsstadium der Krankheit rasch von Trypanosomen.

Die Amöbenruhr wird entweder durch ein Alkaloid der Brechwurzel, das Emetin, oder durch das Natriumsalz der 7-Jod-8-oxychinolin-5-sulfosäure (Yatren) bekämpft.

Als Heilmittel gegen die Malaria dienen seit langem die Alkaloide der Chinarinde. Ihr wirksamster Vertreter ist das Chinin. Dieses Alkaloid ist jedoch für die resistenten Formen der Plasmodien, die Gameten, nur wenig giftig. Ein Stoff, der auch diese Parasiten vernichtet, wurde im Jahre 1926 von Schulemann, Schönhöffer und Wingler im 8-[(ω-Diäthylamino-isopentyl)-amino]-6-methoxy-chinolin, dem sogen. Plasmochin, aufgefunden. Das Plasmochin hat einen großen Fehler. Es ist sehr giftig. Das Suchen nach weniger giftigen Antimalaria-Mitteln führte zur Auffindung des Atebrins durch Mietzsch und Mauss. Atebrin ist das Dichlorhydrat des 2-Methoxy-6-chlor-9-[(ω-diäthylamino-isopentyl)-amino]akridins. Nach Mühlens und Fischer läßt sich die Malaria tropica z. Zt. am besten heilen mit einem Gemisch von Plasmochin und Atebrin.

Die guten Erfolge, die bei der Bekämpfung von Protozoen-Krankheiten mit metallfreien organischen Ammoniak-derivaten erzielt worden sind, hat Kindler (7) veranlaßt, systematisch die Giftigkeit von Aminen bei Paramäcien zu prüfen. Diese besonders leicht zugänglichen Protozoen sind zwar keine Erreger von Krankheiten. Man kann jedoch, wie sich gezeigt hat, häufig von der Giftigkeit einer Verbindung gegenüber Paramäcien schließen auf die Giftigkeit gegenüber pathogenen Protozoen.

Kindler (7) verfuhr bei der Bestimmung der Giftigkeit von Aminen gegenüber Paramäcien folgendermaßen: 1 ccm der wäßrigen Lösung des zu prüfenden Aminchlorhydrats wurde mit 1 ccm Kulturwasser versetzt. Es wurde die Zeit gemessen, in der wenigstens 90% der Tiere getötet waren. Die Division der reziproken Werte für die Konzentration der Lösungen (in mg) durch die Zeiten (in Min.), die bis zur Tötung der Paramäcien vergingen, ergab die „Giftigkeitszahl" (G. Z.). Um die Zahlen, die sich aus zeitlich auseinanderliegenden Messungen ergaben, vergleichen zu können, prüfte Kindler bei jeder Versuchsreihe einen Vergleichsstoff mit. Als solcher diente Chinin. Seine G. Z. wurde bei den Vergleichen = 1000 gesetzt, wodurch „Relative Giftigkeitszahlen" (R. G. Z.) erhalten wurden.

Die systematischen Prüfungen Kindlers haben zur Auffindung folgen-

der Gesetzmäßigkeiten geführt: Alipathische Amine von kleinem Molekulargewicht sind für Paramäcien nur wenig giftig. Noch schwächer giftig sind zyklische aliphatische Amine. So zeigt das Piperidin und selbst das Coniin — d. i. d-(α-Propyl-piperidin) — „Relative Giftigkeitszahlen", die kleiner sind als 1. Coniin ist sehr giftig für Warmblüter. Die dosis letalis für einen Menschen liegt bei etwa 0,15 g. Da auch andere aliphatische Amine sich für den Warmblüter als stark- und für Paramäcien als schwachgiftig erwiesen haben, scheinen aliphatische Amine im Kampf gegen Protozoenkrankheiten ungeeignete Waffen zu sein.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei aliphatisch-aromatischen Aminen. Sie sind für Paramäcien stets giftiger als die ihnen zugrunde liegenden aliphatischen Amine. Die aliphatisch-aromatischen Amine wirken um so stärker, je mehr aromatische Reste sie haben und je länger ihre aliphatischen Ketten sind. Auf Grund dieser Erkenntnis gelang es Kindler, eine große Reihe von Aminen darzustellen, die für Warmblüter nur wenig giftig, für Paramäcien aber giftiger sind als Chinin.

Ein Teil dieser hochmolekularen Amine wirkte auch ähnlich wie Papaverin. Sie vermochten also wie dieses Alkaloid die glatte Muskulatur des Darms zu lähmen und dadurch Krampf lösend und Blutdruck senkend zu wirken.

Kindlers Beispiel folgend habe ich eine Reihe weiterer, zum Teil sehr stark wirkender, hochmolekularer Amine aufgebaut. Ihre R. G. Z. sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt. Diese Tabellen enthalten zum Vergleich auch die R. G. Z. einiger Amine, die bereits Kindler oder seine Mitarbeiter synthetisiert haben. Diese Verbindungen sind durch einen * kenntlich gemacht.

Tabelle I

R in 3,4—$(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2 . NH — R$	R. G. Z.
$CH_3 . (CH_2)_6$	6 500
$CH_3 . (CH_2)_8$	11 000
$CH_3 . (CH_2)_9$	15 000
$CH_3 . (CH_2)_{10}$	24 000
$CH_3 . (CH_2)_{11}$	10 000
$(CH_3)_2 : CH(CH_2)_3 . CH(CH_3) . CH_2CH_2$	11 000
$CH_3 . (CH_2)_8 . CH(CH_3) . CH_2$	24 000

Tabelle II

R in 4—$C_6H_5O . C_6H_4 . CH(CH_3) . NH — R$	R. G. Z.
H	2 000
3,4,5—$(CH_3O)_3 : C_6H_2 . CH_2$	4 000
4—$CH_3O . C_6H_4 . CH_2$	5 000
3,4—$(CH_3O)_2 : C_6H_3 . CH_2$	6 000
$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$	9 000
3,4—$(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2$	11 000

Tabelle III

R in $3,4-(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2 . NH-R$	R. G. Z.
H	50
$CH_3 . (CH_2)_8$	11 000
$C_6H_5 . CH_2 . CH(C_5H_{11}) . CH_2$	12 000
$(CH_3)_2 : CH(CH_2)_3 . CH(CH_3) . CH_2CH_2$	13 000

Tabelle IV

R in $4-CH_3O . C_6H_4 . CH_2 . NH-R$	R. G. Z.
*H	10
*$4-CH_3O . C_6H_4 . CH_2$	600
$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2 . CH(C_6H_5) . CH_2$	4000
$4-C_6H_5O . C_6H_4 . CH(CH_3)$	5000

Tabelle V

R in $C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2 . CH(C_6H_5) . CH_2 . NH-R$	R. G. Z.
*H	13 000
$4-CH_3O . C_6H_4 . CH_2$	4 000
$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$	4 000

Tabelle VI

	R. G. Z.
$C_6H_5 . (CH_2)_5 . NH_2$	360
$(C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2)_2 : CH . CH_2 . NH_2$	25 000
$C_6H_5 . (CH_2)_5 . NH_2$	360
$C_6H_5 . (CH_2)_5 . NH . CH_2 . C_6H_5$	12 000
$3,4-(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2 . NH_2$	8
$[3,4-(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2]_2NH$	1 100
$3,4-(CH_3O)_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2 . NH_2$	2
*$[3,4-(CH_3O)_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2]_2NH$	130
$C_6H_5 . CH_2 . NH_2$	2
$(C_6H_5 . CH_2)_2NH$	300

Tabelle VII

	R. G. Z.
$C_6H_5 . CH_2 . NH_2$	2
*$C_6H_5 . (CH_2)_2 . NH_2$	20
*$C_6H_5 . (CH_2)_3 . NH_2$	70
*$C_6H_5 . (CH_2)_4 . NH_2$	130
$C_6H_5 . (CH_2)_5 . NH_2$	360

Aus den voranstehenden Zahlen geht hervor, daß bei den Derivaten des 3,4-Diäthoxy-phenyläthylamins (s. Tab. I), soweit sie gerade Kohlenstoffketten besitzen, die Giftigkeit mit der Länge der aliphatischen Kette bis zu 11 C-Atomen zunimmt. Amine, die noch mehr C-Atome in dieser geraden Kette besitzen, wirken wieder schwächer.

Amine, die an Stelle der geraden aliphatischen Kette eine verzweigte besitzen, wirken schwächer als die Isomeren mit gerader Kette, wenn es sich um Amine handelt, die in der Tabelle über der optimal wirkenden Verbindung stehen. Gerade umgekehrt liegen die Verhältnisse bei Aminen, die in der Tabelle unter der optimal wirkenden Verbindung stehen.

Die Zahlen der Tabellen II, III, IV, V und VI bestätigen die von Kindler aufgestellte Regel, nach der die Giftigkeit von aliphatisch-aromatischen Aminen zunimmt mit der Zahl der aromatischen bzw. aliphatisch-aromatischen Reste.

Außer den Zahlen der Tab. I sprechen auch die der Tab. VII für die oben ausgesprochene Regel, daß die Giftigkeit mit der Länge der aliphatischen Kette stark zunimmt.

Von den Aminen, mit deren Wirkung auf Paramäcien sich der voranstehende Teil meiner Arbeit beschäftigt, sind die meisten noch unbekannt. Bei der nachfolgenden Beschreibung der Methoden, die ich bei der Bereitung der Amine eingeschlagen habe, mache ich die bereits bekannten Amine durch einen * kenntlich.

Aufbau von primären Aminen.

Beim Aufbau der primären Amine ging ich hauptsächlich von Aldehyden aus. Ihre Umwandlung in Amine erfolgte auf zwei Wegen:

Auf dem ersten Wege wurde der Aldehyd in das Oxim umgewandelt, und dieses in eisessig-schwefelsaurer Lösung unter Verwendung von Palladium-Mohr als Katalysator mit elementarem Wasserstoff hydriert. Dabei benutzte ich die von Kindler und Peschke beschriebene (8) Zutropfapparatur. Auf diese Weise gewann ich die nachstehend formulierten Amine:

3,4— $(CH_3O)_2$: $C_6H_3 . CH_2 . NH_2$
3,4— $CH_2 : O_2$: $C_6H_3 . CH_2 . NH_2$
3,4—$(C_2H_5O)_2$: $C_6H_3 . CH_2 . NH_2$

Auf dem zweiten Wege kamen die Bisulfitverbindungen aromatischer Aldehyde zur Umsetzung mit Kaliumzyanid. Die dabei entstehenden Zyanhydrine wurden, soweit sie fest waren, durch Abfiltrieren und, soweit sie ölig waren, durch Ausäthern abgetrennt und durch Kochen mit Essigsäureanhydrid in die O-Azetyl-mandelsäurenitrile umgewandelt. Diese ließen sich — bei Verwendung der bereits oben erwähnten Zutropfapparatur — mit gutem Erfolg in die zugehörigen β-Aryl-äthylamine umwandeln, wenn man sie in eisessig-schwefelsaurer Lösung katalytisch hydrierte. Auf diesem Wege wurden die folgenden Amine gewonnen:

3,4—$(CH_3O)_2$: $C_6H_3 . CH_2CH_2 . NH_2$*
3,4—$(C_2H_5O)_2$: $C_6H_3 . CH_2CH_2 . NH_2$*

Kindler und Peschke haben diese beiden Amine bereits in ganz ähnlicher Weise dargestellt. Es gelang mir im Falle des zweiten Amins, die Ausbeute bei der Hydrierung dadurch zu verbessern, daß ich das O-Azetyl-

mandelsäurenitril durch mehrfaches Destillieren unter vermindertem Druck sorgfältig reinigte.

Bei der Darstellung des 3,4-Diäthoxy-mandelsäurenitrils konnte ich die Isolierung der Natriumbisulfitverbindung des Diäthoxy-benzaldehyds dadurch umgehen, daß ich eine wäßrige Kaliumzyanidlösung zufließen ließ zu einer Suspension des Aldehyds in Natriumbisulfitlösung.

Bei der Darstellung von vier Aminen wurden andere Wege als die voranstehend aufgezeigten eingeschlagen:

Das *p-Phenoxy-α-methylbenzylamin** gewann ich ausgehend vom Diphenyläther über das p-Phenoxy-acetophenon. Dieses Keton ließ sich in der üblichen Weise in das Oxim umformen. Seine katalytische Hydrierung unter sauren Versuchsbedingungen lieferte das gewünschte Amin.

*ε-Phenyl-pentylamin** und *β-[Di-(γ-phenylpropyl)]-äthylamin* lassen sich durch Hydrieren der zugehörigen Nitrile mit Hilfe von Natrium unter Verwendung von absolutem Alkohol als Lösungsmittel darstellen. Bei der Bereitung der erwähnten Nitrile ging ich vom Malonester aus. Seine Umformung in das ε-Phenyl-pentylamin und das β-[Di-(γ-phenylpropyl)]-äthylamin ist im Versuchsteil ausführlich beschrieben und wird im folgenden nur schematisch wiedergegeben.

a) $H_2C<\begin{matrix}COOC_2H_5\\COOC_2H_5\end{matrix}\longrightarrow C_6H_5(CH_2)_3\,.\,CH<\begin{matrix}COOC_2H_5\\COOC_2H_5\end{matrix}\longrightarrow$

$\longrightarrow\ C_6H_5(CH_2)_3CH<\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix}\longrightarrow C_6H_5\,.\,(CH_2)_4\,.\,COOH\longrightarrow$

$\longrightarrow\ C_6H_5\,.\,(CH_2)_4\,.\,CO\,.\,Cl\longrightarrow C_6H_5(CH_2)_4\,.\,CO\,.\,NH_2\longrightarrow$

$\longrightarrow\ C_6H_5\,.\,(CH_2)_4\,.\,CN\longrightarrow C_6H_5\,.\,(CH_2)_5\,.\,NH_2.$

b) $C_6H_5(CH_3)_2\,.\,CH<\begin{matrix}COOC_2H_5\\COOC_2H_5\end{matrix}\longrightarrow$

$\longrightarrow(C_6H_5\,.\,CH_2CH_2CH_2)_2:C<\begin{matrix}COOC_2H_5\\COOC_2H_5\end{matrix}\longrightarrow$

$\longrightarrow\ (C_6H_5\,.\,CH_2CH_2CH_2)_2:C<\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix}\longrightarrow$

$(C_6H_5CH_2CH_2CH_2)_2:CH\,.\,COOH\longrightarrow$

$(C_6H_5CH_2CH_2CH_2)_2:CH\,.\,COCl\longrightarrow$

$\longrightarrow\ (C_6H_5CH_2CH_2CH_2)_2:CH\,.\,CO\,.\,NH_2$

$\longrightarrow\ (C_6H_5\,.\,CH_2CH_2CH_2)_2:CH\,.\,CN$

$\longrightarrow\ (C_6H_5\,.\,CH_2CH_2CH_2)_2:CH\,.\,CH_2\,.\,NH_2.$

Von den formulierten Verbindungen sind die kursivgesetzten noch unbekannt. Bei der Darstellung des γ-Phenylpropylmalonesters erzielt man gute Ausbeuten, wenn man das γ-Phenylpropylbromid mit der doppelten theoretischen Menge Natrium-malonester umsetzt. Hierbei wird ein Teil des Malonesters unverändert zurückgewonnen und die Bildung von Di-(γ-phenylpropyl)-malonester fast vollständig vermieden. Verwendet man äquivalente Mengen von Bromid und Natrium-malonester, so entstehen erhebliche Mengen des Di-(γ-phenylpropyl)-malonesters.

*Benzylamin** wurde aus technischem Benzoylchlorid bereitet. Dieses wurde in das Benzamid umgewandelt und aus ihm durch Wasserabspaltung mittels Thionylchlorides Benzonitril gewonnen. Die Reduktion des Nitrils mit katalytisch angeregtem Wasserstoff bei 2 Atm. Überdruck unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel lieferte Benzylamin in quantitativer Ausbeute.

Aufbau von sekundären Aminen.

Die meisten sekundären Amine gewann ich durch katalytische Hydrierung der Umsetzungsprodukte von primären Aminen mit Aldehyden (Schiff'schen Basen). Diese wurden nie besonders gereinigt. Vielmehr wurden die Reaktionskomponenten unmittelbar vor der Hydrierung unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel zur Reaktion gebracht und die alkoholische Lösung mit katalytisch angeregtem Wasserstoff zum sekundären Amin hydriert. Für die Darstellung eines sekundären Amins aus einem Aldehyd der allgemeinen Formel $R . CH=O$ und einem primären Amin der allgemeinen Formel $R' . NH_2$ läßt sich der eingeschlagene Weg durch das nachstehende Schema veranschaulichen:

$$R . CH = O + H_2N . R' \xrightarrow[-H_2O]{} R . CH=N . R' \xrightarrow{+2H} R . CH_2 . NH . R'$$

Nach dieser Methode gewann ich die nachstehend formulierten sekundären Amine:

$(C_6H_5 . CH_2)_2NH$*

$C_6H_5(CH_2)_5 . NH . CH_2 . C_6H_5$

$C_6H_5(CH_2)_3 . CH(C_6H_5) . CH_2 . NH . CH_2 . C_6H_4 . OCH_3$—4

$C_6H_5(CH_2)_3 . CH(C_6H_5) . CH_2 . NH . (CH_2)_3 . C_6H_5$

$4—C_6H_5O . C_6H_4 . CH(CH_3) . NH — R$

$R = C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$

$R = 4—CH_3O . C_6H_4 . CH_2$

$R = 3,4—(CH_3O)_2 : C_6H_3 . CH_2$

$R = 3,4,5—(CH_3O)_3 : C_6H_2 . CH_2$

$R = 3,4—(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2$

$3,4—(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2 . NH — R$

$R = CH_3 . (CH_2)_8$

$R = C_6H_5 . CH_2 . CH(C_5H_{11})CH_2$

$R = (CH_3)_2 . CH . (CH_2)_3 . CH(CH_3) . CH_2CH_2$

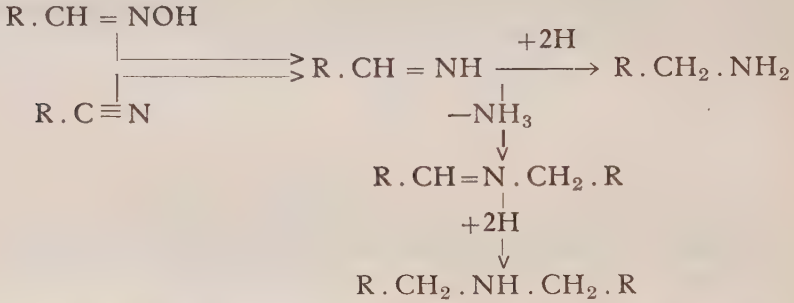
$3,4—(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2 . NH — R$

$R = CH_3 . (CH_2)_6$

$R = CH_3 . (CH_2)_8$

$R = CH_3 . (CH_2)_9$
$R = CH_3 . (CH_2)_{10}$
$R = CH_3 . (CH_2)_{11}$
$R = (CH_3)_2 . CH . (CH_2)_3 . CH(CH_3) . CH_2 . CH_2$
$R = CH_3 . (CH_2)_8 . CH(CH_3) . CH_2$

Außer aus Schiff'schen Basen gewann ich sekundäre Amine durch katalytische Hydrierung von Oximen und von Nitrilen unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel. Hierbei bildet sich zuerst ein Aldim. Dieses wird z. T. weiter hydriert zum primären Amin; das mit noch vorliegendem Aldim, unter Austritt von Ammoniak, eine Schiff'sche Base gibt. Sie geht durch Anlagerung von zwei Wasserstoffatomen in das gewünschte sekundäre Amin über. Man hat es also bei der Bereitung von sekundären Aminen aus Oximen und Nitrilen mit den nachstehend formulierten Umsetzungen zu tun:



Auf dem angedeuteten Wege gewann ich, ausgehend vom Oxim:

$[3,4—(CH_3O)_2 : C_6H_3 . CH_2]_2NH$ und
$(3,4—CH_2 : O_2 : C_6H_3 . CH_2)_2NH$

sowie ausgehend vom Nitril:

$[\beta—3,4—(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2]_2NH.$

Die Amine, die durch die Arbeiten von Kindler oder durch die vorliegenden Untersuchungen als stark giftig für Paramäcien erkannt worden sind, waren es meist auch für pathogene Protozoen, wenn man sie in vitro auf diese Kleinlebewesen einwirken ließ. Von einer Prüfung in vivo wurde bisher Abstand genommen; denn die Salze dieser Amine sind z. T. wenig löslich und lassen sich daher schwer verabfolgen. Ferner sind die freien Amine in Wasser praktisch unlöslich, so daß ihre Verteilung im Blut wegen seiner Alkalität außerordentlich erschwert ist. Ich habe daher versucht, die stark wirkenden Amine in Alkali-lösliche Amidsäuren dadurch umzuformen, daß ich ihren Amin-Rest an Stelle einer OH-Gruppe der Phtalsäure setzte. Die dabei entstehenden Monamide der Phtalsäure:

$$C_6H_4<\begin{matrix}COOH\\CO\,.\,N<\end{matrix}\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$$

(R_1 = Alkyl oder Wasserstoff, R_2 = Alkyl)

werden gewöhnlich als Phtalaminsäuren bezeichnet.

Phtalaminsäuren, die zu den für Protozoen stark giftigen Aminen gehören, müssen am Stickstoff Alkyle oder Arylalphyle tragen. Solche Phtalaminsäuren sind in der Literatur nur wenige beschrieben. Ihre Darstellung erfolgte bisher durch partielle Hydrolyse von Alkyl-phtalimiden:

$$C_6H_4<\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}>NR + H_2O = C_6H_5<\begin{matrix}CO\,.\,NHR.\\COOH\end{matrix}$$

Dieser Weg ist wenig ergiebig, weil die Hydrolyse teilweise weiter geht. Außerdem ist diese Art der Darstellung umständlich. Denn die substituierten Phtalimide müssen erst aus Phtalsäureanhydrid durch Umsetzen mit primären Aminen oder aus Phtalimidkalium mit Alkylchloriden bereitet werden. Hinzu kommt, daß die Reaktionen zur Bereitung der Phtalimide meist ungünstige Ausbeuten liefern und daß die zu ihrer Darstellung bereiteten Alkylchloride häufig schwer zugänglich sind. Schließlich sei noch erwähnt, daß der Weg über die Alkylphtalimide nur zu N-Monoalkyl- und nie zu N-Dialkyl-phtalaminsäuren führen kann.

Wie ich fand, kann man bequem und mit sehr guter Ausbeute, sowohl von primären wie von sekundären Aminen ausgehend, zu Phtalaminsäuren gelangen, wenn man sie mit Phtalsäureanhydrid unter Verwendung eines indifferenten Lösungsmittels wie Äther oder Benzol umsetzt.

Auch dieser Weg hat zwei Schwächen: Einmal braucht man bei ihm für 1 Mol Phtalsäureanhydrid 2 Mol Amin. Denn dieses reagiert gemäß der nachstehenden Gleichung unter Bildung eines Aminsalzes der gewünschten Phtalaminsäure:

$$C_6H_4<\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}>O + 2\,R\,.\,NH_2 = C_6H_4<\begin{matrix}CO\,.\,NH\,.\,R\\COOH\,.\,RNH_2\end{matrix}$$

Ferner muß man bei dieser Methode vom freien Amin ausgehen. Das ist in den vielen Fällen umständlich, wo bei der Darstellung des Amins dieses als sofort reines, schwer lösliches Chlorhydrat erhalten wird.

Ich versuchte daher die Umsetzung des freien Amins oder die Umsetzung seiner Salze unter Verwendung von basischen Lösungsmitteln wie z. B. von Pyridin. Dabei erzielte ich gute Erfolge. Bei der Aufarbeitung dieser Versuche, über die der Versuchsteil alles Nähere bringt, fiel auf, daß die Alkalisalze mancher Amidsäuren in Äther löslicher waren als in Laugen. Das war dann der Fall, wenn die entstandenen Phtalaminsäuren Kohlenwasserstoffreste von großem Molekulargewicht trugen. In diesen Fällen entzog man die Alkalisalze der ätherischen Lösung durch Ausschütteln mit Wasser. In der wäßrigen Lösung setzte man dann die Amidsäure durch Ansäuern mit Salzsäure in Freiheit.

Bei den bisher erwähnten Säuren handelte es sich um solche, die durch Umsetzen des Amins mit Phtalsäureanhydrid bisher überhaupt noch nicht gewonnen worden sind, wenn man von der N-Methyl-phtalaminsäure absieht. Diese Säure haben S. Hoogewerff und Van Dorp (9) durch Ein-

wirkung von Phtalsäureanhydrid auf eine wäßrige Methylaminlösung erhalten. Ich habe diesen Versuch nachgearbeitet und dabei an N-Methylphtalaminsäure nur 10% der Theorie erhalten. Als ich dieselbe Säure auf dem von mir ausgearbeiteten Wege bereitete, gewann ich sie in fast quantitativer Ausbeute.

Der neue Weg läßt sich nicht nur zum Aufbau von N-Alphyl- und N-Arylalphyl-phtalaminsäuren benutzen, sondern auch zum Aufbau solcher Phtalaminsäuren, die sich von aromatischen, hydroaromatischen oder heterocyclischen Aminen ableiten. Als Beispiele wählte ich die Umsetzung des Phtalsäureanhydrids mit

1. p-Phenetedin
2. Dicyclohexylamin und
3. 1-Tolyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin.

Besonders eingehend habe ich mich mit dem Aufbau von Phtalaminsäuren beschäftigt, die sich von aliphatisch-aromatischen Aminen ableiten. Dabei ging ich sowohl von Aminen aus, über deren Darstellung schon im Vorangehenden berichtet worden ist, als auch von einer Reihe von Aminen, über deren Bereitung Kindler bereits veröffentlicht hat.

Bei der Prüfung der Arylalphyl-phtalaminsäuren auf Paramäcien zeigte sich, daß, wenigstens im allgemeinen, zu einem stark wirkenden Amin eine stark wirkende Phtalaminsäure gehört. Zur Veranschaulichung dieser Tatsache dient die folgende Gegenüberstellung (Tab. VIII u. IX). Sie enthält die R. G. Z. einerseits von Aminen und andererseits von den zugehörigen Phtalaminsäuren. Die Amine wurden als Chlorhydrate, die Phtalaminsäuren als Kaliumsalze geprüft.

Tabelle VIII

Natur des Restes $-N<^{R_1}_{R_2}$	R. G. Z. von: $^{R_1}_{R_2}>NH$	$C_6H_4<^{CO\cdot N<^{R_1}_{R_2}}_{COOH}$
$-N<^{H}_{CH_2CH_2\,.\,C_6H_3:(OC_2H_5)_2-3,4}$	8	2
$-N(CH<^{CH_2\,.\,CH_2}_{CH_2\,.\,CH_2}>CH_2)_2$	120	20
$-N<^{H}_{CH_2-\beta-Naphtyl}$	300	25
$-N[CH_2\,.\,C_6H_3:(OCH_3)_2-3,4]_2$	1000	150
$-N<^{H}_{CH(CH_3)\,.\,C_6H_4\,.\,OC_6H_5-4}$	2000	200
$-N<^{CH_2\,.\,C_6H_2:(OCH_3)_3-3,4,5}_{CH(CH_3)\,.\,C_6H_4\,.\,OC_6H_5-4}$	4000	500

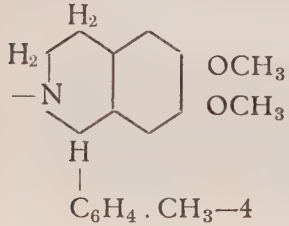
Tabelle VIII

Natur des Restes $-N<^{R_1}_{R_2}$	R. G. Z. von: $^{R_1}_{R_2}>NH$	$C_6H_4<^{CO\cdot N<^{R_1}_{R_2}}_{COOH}$
$-N<^{CH_2\,.\,C_6H_3:(OC_2H_5)-3,4}_{CH(CH_3)\,.\,C_6H_4\,.\,OC_6H_5-4}$	11000	1900
$-N<^{H}_{CH(CH_3)\,.\,C_6H_4\,.\,(CH_2)_5\,.\,CH_3-4}$	22000	2500
$-N<^{H}_{CH(C_6H_5)\,.\,(CH_2)_8\,.\,CH_3}$	50000	3000

Außer den in Tabelle VIII angeführten Phtalaminsäuren wurden noch folgende (siehe Tab. IX) Phtalaminsäuren bereitet, von denen die meisten für Paramäcien stark giftig waren.

Tabelle IX

Natur des Restes $-N<^{R_1}_{R_2}$	R. G. Z. von: $^{R_1}_{R_2}>NH$	$C_6H_4<^{CO\cdot N<^{R_1}_{R_2}}_{COOH}$
$-N<^{H}_{CH_3}$	2	2
$-N<^{H}_{CH_2\,.\,C_6H_5}$	2	2
$-N(CH_2\,.\,C_6H_5)_2$	300	250
$-N[CH_2\,.\,C_6H_3:(O_2:H_2C)-3,4]_2$	850	2
$-N(CH_2CH_2\,.\,C_6H_5)_2$	1300	500
$-N<^{H}_{CH_2\,.\,CH(C_6H_5)\,.\,CH_2C_6H_3:(OC_2H_5)_2-3,4}$	1500	30
$-N<^{H}_{CH(C_6H_5)\,.\,(CH_2)_4\,.\,CH_3}$	2500	40
$-N<^{H}_{CH(C_6H_5)\,.\,(CH_2)_5\,.\,CH_3}$	10000	300
$-N<^{CH_2CH_2\,.\,C_6H_3:(OC_2H_5)_2-3,4}_{CH_2CH_2\,.\,CH(CH_3)\,.\,(CH_2)_3\,.\,CH(CH_3)_2}$	11000	6000
$-N<^{H}_{CH(CH_3)\,.\,C_6H_4\,.\,CH<^{CH_2CH_2}_{CH_2CH_2}>CH_2-4}$	10000	6000

Natur des Restes $-N<^{R_1}_{R_2}$	R. G. Z. von: $R_1 > NH$ R_2	$C_6H_4 < ^{CO\cdot N<^{R_1}_{R_2}}_{COOH}$
$-N<^{H}_{CH_2 . CH(C_6H_5) . CH_2CH_2CH_2 . C_6H_5}$	13000	700
$-N<^{H}_{CH(C_6H_5) . (CH_2)_6 . CH_3}$	20000	1500
$-N<^{H}_{CH(CH_3) . C_6H_4 . (CH_2)_6 . CH_3—4}$	24000	8000
$-N<^{CH_2CH_2CH_2 . C_6H_5}_{CH(CH_3) . C_6H_4 . OC_6H_5—4}$	9000	11000*
$-N<^{CH_2CH_2CH_2 . C_6H_5}_{CH_2 . CH(C_6H_5) . CH_2CH_2CH_2 . C_6H_5}$	4000	11000*
	2000	120

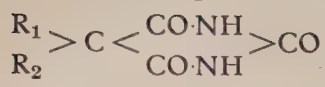
Da alle Phtalaminsäuren, die hochmolekulare Kohlenwasserstoffreste besitzen, für Paramäcien sehr giftig waren, stellte ich auch eine hochmolekulare 5,5-Dialkyl-barbitursäure, die optisch aktive 5-Phenylallyl-5-isoamyl-barbitursäure, dar. Ferner synthetisierte ich die γ-Phenylpropyl- und die Di-(γ-phenylpropyl)-malonsäure. Schließlich bereitete ich die γ-Phenylpropyl- und die Di-(γ-phenylpropyl)-essigsäure. Die Prüfung dieser Säuren bei Paramäcien führte zu den in Tabelle X zusammengestellten Ergebnissen.

* Die Lösung war stark getrübt.

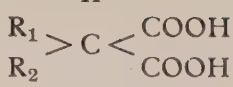
Tabelle X

Aufbau gemäß Formel

I



II



III

	R_1	R_2	R. G. Z.
I	$C_6H_5 . CH=CH . CH_2$	$CH_3 . CH(C_2H_5) . CH_2$	600
II	$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$	H	2
II	$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$	$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$	200
III	$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$	H	22
III	$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$	$C_6H_5 . CH_2CH_2CH_2$	500

Aus den Zahlen der Tabelle X ersieht man, daß sowohl die Di-(γ-phenylpropyl)-essigsäure als auch die optisch aktive 5-Phenylallyl-5-isoamyl-barbitursäure eine bemerkenswerte Giftigkeit bei Paramäcien besitzt.

Einige der Amine und Säuren, mit denen sich die vorliegende Arbeit befaßt, sind nicht nur interessant wegen ihrer großen Giftigkeit für Protozoen, sondern auch wegen ihrer lähmenden Wirkung auf den isolierten Darm. Die Prüfung dieser Stoffe auf den Darm in situ ist noch nicht abgeschlossen. Für den Fall, daß sie sich auch bei dieser Prüfung bewähren, besteht Aussicht, sie an Stelle des Papaverins therapeutisch zu verwenden.

VERSUCHSTEIL.

SYNTHESE VON PRIMÄREN AMINEN.

Bereitung von C-Aryl-methylaminen aus den Oximen aromatischer Aldehyde.

Darstellung von 3,4-Dimethoxy-benzylamin.

a) Oxim des 3,4-Dimethoxy-benzaldehyds.

41,5 g 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd (Methylvanillin) wurden in 100 ccm 96%igem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 17,5 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 21,0 g Natriumbikarbonat 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Aus der alkoholischen Lösung wurde das Oxim mit Wasser ausgefällt. Es wurde abgesaugt und zwecks Reinigung aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert. Ich erhielt 22 g Oxim (d. i. 50% d. Th.). Sein Schmelzpunkt lag bei 94°. Aus der Mutterlauge wurden durch Zusatz von Wasser weitere 10 g Oxim gewonnen (Schmp. 92—93°).

b) Hydrierung des Oxims vom 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd.

10 g Oxim wurden in 100 ccm Eisessig gelöst. Die Lösung wurde unter Verwendung der von Kindler und Peschke beschriebenen Zutropfapparatur (8) in die Suspension von 3 g Palladium-Mohr in einem Gemisch von 2 ccm konz. Schwefelsäure und 100 ccm Eisessig eingetropft. Die Hydrierung erfolgte unter Schütteln bei Zimmertemperatur. Wasserstoffüberdruck 2 Atm. Nach drei Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Bei der Aufarbeitung wurde die vom Palladium-Mohr abfiltrierte Lösung zur Neutralisation der freien Schwefelsäure mit der berechneten Menge Pottasche versetzt und sodann unter Minderdruck eingedunstet. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, die Lösung zur Entfernung nicht basischer Anteile ausgeäthert, sodann unter Kühlung mit festem Kaliumhydroxyd gesättigt und das in Freiheit gesetzte Amin in Äther gesammelt. Die ätherische Lösung wurde über Ätzkali getrocknet. Der beim Abdunsten des Äthers verbleibende Rückstand siedete unter einem Druck von 40 mm bei 185°. Ich erhielt 8 g des gewünschetn Amins (d. i. 87% d. Th.). Sein Chlorhydrat schmolz bei 247—250°.

Darstellung von 3,4-Methylendioxy-benzylamin.

a) Oxim des 3,4-Methylendioxy-benzaldehyds.

38 g Methylendioxy-benzaldehyd (Piperonal) wurden auf demselben Wege wie beim Methylvanillin ins Oxim übergeführt. Dieses schied sich beim Abkühlen aus der alkoholischen Lösung kristallin aus. Beim Umkristallisieren aus 96%igem Alkohol wurden 21 g Oxim vom Schmp. 116° erhalten. Aus der Mutterlauge wurden durch Verdünnen mit Wasser weitere 13 g Oxim vom Schmp. 114° gewonnen. Gesamtausbeute: 34 g = 82% d. Th.

b) Hydrierung des Oxims vom 3,4-Methylendioxy-benzaldehyd.

Bei der Hydrierung, die wie beim 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd-oxim durchgeführt wurde, kamen 20 g Oxim, 250 ccm Eisessig, 4 ccm konz. Schwefelsäure und 4 g Palladium-Mohr zur Anwendung. — Die Aufarbeitung erfuhr insofern eine Abänderung, als aus der wäßrigen Lösung der Azetate beim Zusatz von konz. Salzsäure das Chlorhydrat des gewünschten Amins ausfiel. Es wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Es zeigte einen Schmp. von 237°. Aus dem Chlorhydrat wurde mit konz. Kalilauge das Amin in Freiheit gesetzt. Es siedete bei 141 bis 143°/16 mm. Die Ausbeute an freiem Amin betrug 13 g (d. i. 73% d. Th.).

Darstellung von 3,4-Diäthoxy-benzylamin.

a) 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd aus 3-Oxy-4-äthoxy-benzaldehyd (Isovanirom).

Isovanirom bildet sich als Nebenprodukt bei der Darstellung von 3-Äthoxy-4-oxybenzaldehyd (Vanirom) aus dem Protokatechualdehyd. Gehlhaar (10) zeigte, daß sich das Isovanirom als Natriumsalz mit Äthylbromid in wäßrig-alkoholischer Lösung durch 8stündiges Erhitzen auf 140° im Autoklaven mit gutem Erfolg äthylieren läßt. Ich fand, daß man die Umsetzung in jedem geräumigen starkwandigen Einschmelzrohr vornehmen kann, wenn man nur die Reaktionsmasse heizt. Ich erhielt aus 249 g Isovanirom (1 Mol) 230 g des gewünschten Aldehyds, was einer Ausbeute von 80% d. Th. entspricht.

b) Oxim vom 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd.

Wie bei den voranstehend erwähnten Oximen wurde aus 97 g (½ Mol) 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd das zugehörige Oxim bereitet. Nach seiner Reinigung durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol wurde es in einer Ausbeute von 67% d. Th. (70 g) erhalten. Schmp. 85—86°.

c) Hydrierung des Oxims vom 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd.

Die Lösung von 31,4 g Oxim in 200 ccm Eisessig wurde zugetropft zu einer Suspension von 5 g Palladium-Mohr in einem Gemisch von 100 ccm Eisessig und 7,5 ccm konz. Schwefelsäure. Nach 6 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Aus zwei gleichen Ansätzen erhielt ich bei der Destillation 50 g (d. i. 85,5% d. Th.) des gewünschten Amins. Es siedete bei 153°/11 mm. Sein Chlorhydrat schmolz bei 208°.

4,35 mg Sbst.: 0,230 ccm N (22°, 762 mm)
5,20 mg Sbst.: 0,273 ccm N (22°, 762 mm)
$C_{11}H_{18}O_2NCl$ (231,6). Ber.: N 6,05
Gef.: N 6,13; 6,09

Bereitung von β-Aryl-äthylaminen aus aromatischen Aldehyden über die O-Azetyl-mandelsäurenitrile hweg.

Darstellung von β-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin (Homoveratrylamin).

a) Azetat des 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd-zyanhydrins.

23,7 g fein verriebenes Methylvanillin ($^1/_7$ Mol) wurden unter Rühren

zu einer eisgekühlten 40%igen Natriumbisulfitlösung (50 ccm) gegeben. Die feste Aldehyd-Bisulfitverbindung wurde auf der Nutsche durch Abpressen möglichst gut von überschüssiger Bisulfitlauge befreit und sodann im Schütteltrichter mit Wasser aufgeschlemmt. Hierauf wurde eine Lösung von 12 g Kaliumzyanid in 25 ccm Wasser hinzugefügt und das gekühlte Gemisch solange geschüttelt, bis das zunächst ölige Zyanhydrin fest wurde. Es wurde abgesaugt, nach kurzem Trocknen auf Ton in 120 g Essigsäureanhydrid gelöst und die Lösung nach Zusatz von 6 g geschmolzenem Natriumazetat 1 Stunde auf etwa 80° erwärmt. Die essigsaure Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedunstet, der Rückstand mit Wasser und Äther geschüttelt und die ätherische Lösung nach dem Waschen mit verd. Natriumbikarbonatlösung und Wasser über Kalziumchlorid getrocknet. Das nach dem Abdunsten des Äthers als öliger Rückstand hinterbleibende Azetat des 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd-zyanhydrins wurde aus Methylalkohol oder aus Äther umkristallisiert. Das reine Azetat schmolz bei 80°. Ich gewann 27,5 g, was einer Ausbeute von 82% d. Th. entspricht. Die gleiche Ausbeute erhielt ich, als ich einen Versuch mit 3 Mol durchführte. Bei der Aufarbeitung des Versuches ist zu beachten, daß das O-Azetyl-mandelsäurenitril dazu neigt, mit Äther stark übersättigte Lösungen zu bilden. Daher kristallisierte es bei längerem Trocknen über Kalziumchlorid mitunter aus.

b) Hydrierung von 3,4-Dimethoxy-azetyl-mandelsäurenitril.

20 g 3,4-Dimethoxy-azetyl-mandelsäurenitril wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und die Lösung zu der Suspension von 3 g Palladium-Mohr in einer Mischung von 4 ccm konz. Schwefelsäure in 100 ccm Eisessig zugetropft. Die Hydrierung war in 4 Stunden beendet. Bei der Aufarbeitung ist zu beachten, daß die wäßrige Azetatlösung mit festem Kaliumhydroxyd übersättigt werden muß, um das Hydrat des Amins, das in Äther unlöslich ist, zu zerstören. Ich erhielt 11 g β-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin, d. i. 71% d. Th. Es siedete bei 160—162°/14 mm (11). Bei einem zweiten Versuch wurden aus 60 g O-Azetyl-mandelsäurenitril 35 g (d. i. 73% d. Th.) primäres Amin gewonnen.

Darstellung von β-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-äthylamin.

a) Azetat vom 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd-zyanhydrin.

Die Bereitung dieses Azetates geschah auf demselben Wege, wie er bei der Darstellung der entsprechenden Methoxy-verbindung aus Methylvanillin eingeschlagen wurde. Das ölige Zyanhydrin wurde in Äther gesammelt, kurz über Kalziumchlorid getrocknet und nach Abdunsten des Äthers mit Essigsäureanhydrid verestert. Das erhaltene Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck destilliert. Aus 19,4 g 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd gewann ich 21,8 g 3,4-Diäthoxy-azetyl-mandelsäurenitril (d. i. 83% d. Th.). Aus 97 g (½ Mol) Aldehyd wurden 109 g (d. i. 83% d. Th.) erhalten. Sdp. 190—200°/12 mm. Zwecks Reinigung wurde nochmals destilliert und die Fraktion, die bei 198—200°/12 mm überging, zur Bereitung des β-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-äthylamins verwandt.

Die Aldehyd-Bisulfitverbindung fällt häufig sehr fein kristallin aus. In diesen Fällen ist es unmöglich, sie von der im Überschuß angewandten

Natriumbisulfitlösung, mit der sie einen schleimigen Brei bildet, durch Abpressen zu befreien. Daher versuchte ich, das 3,4-Diäthoxy-azetyl-mandelsäurenitril unter Umgehung der Aldehyd-Bisulfitverbindung darzustellen.

90 g 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd wurden in einer Lösung von 35 g Kaliumzyanid in 100 ccm Wasser suspendiert. Unter Rühren ließ ich sodann 170 ccm einer kalt gesättigten Natriumbisulfitlösung in dünnem Strahl während 10 Minuten zufließen. Während noch die erste Hälfte zugegeben wurde, trug ich gleichzeitig 200 g zerstoßenes Eis in das Reaktionsgemisch ein. Das Zyanhydrin wurde im Scheidetrichter von der wäßrigen Schicht getrennt. Diese wurde einmal mit Äther geschüttelt und der ätherische Auszug mit dem abgetrennten Zyanhydrin vereinigt. Nachdem die ätherische Lösung mit Natriumbisulfitlösung, Soda und Wasser gewaschen worden war, wurde sie wie oben beschrieben weiter verarbeitet. Aus 90 g Aldehyd gewann ich auf diese Weise 95 g 3,4-Diäthoxy-azetyl-mandelsäurenitril, was einer Ausbeute von 75% d. Th. entspricht.

Sdp. 200—206°/15 mm.

b) Hydrierung von 3,4-Diäthoxy-azetyl-mandelsäurenitril.

Die Lösung von 20 g 3,4-Diäthoxy-azetyl-mandelsäurenitril in 100 ccm Eisessig wurde zugetropft zu der Suspension von 6 g Palladium-Mohr in 100 ccm Eisessig und 4 ccm konz. Schwefelsäure. Nach 4 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung ergab 11,5 g β-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-äthylamin (d. i. 72% d. Th.). Das Amin siedete bei 164—165°/14 mm (12). Die Hydrierung von weiteren 60 g obiger Substanz in drei Ansätzen lieferte 38 g Amin (d. i. 79% d. Th.).

Das Amin zeigte bei der Destillation starke Schaumbildung. Da die ätherische Lösung über festem Kaliumhydroxyd vorgetrocknet und sodann mit Bariumoxyd zur Entfernung letzter Spuren Wassers behandelt worden war, konnte das Schäumen nur durch Spuren anhaftenden Äthers bedingt sein. Diese ließen sich dadurch entfernen, daß man das Amin unter gewöhnlichem Druck einige Zeit auf etwa 160° erhitzte und sodann, ohne das Erhitzen zu unterbrechen, das Vakuum anlegte.

Darstellung von 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin.

a) 4-Phenoxy-acetophenon aus Diphenyläther (13).

170 g Diphenyläther wurden in 400 ccm trockenem Schwefelkohlenstoff gelöst. In die Lösung wurden unter Turbinieren zuerst 300 g gepulvertes Aluminiumchlorid eingetragen. Sodann ließ man 102 g frisch dest. Essigsäureanhydrid innerhalb 1 Stunde zufließen und erhitzte so lange auf dem Wasserbad zum Sieden, bis kein Chlorwasserstoff mehr entwich.

Das Reaktionsgemisch wurde sofort langsam unter Rühren auf Eiswasser gegossen und mit verdünnter Salzsäure kongosauer gemacht. Der Schwefelkohlenstoff wurde mit Wasserdampf abgetrieben. Bevor der ölige Rückstand kristallisierte, wurde er in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit verdünnter Lauge und Wasser je dreimal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Kalziumchlorid und Abdunsten des Äthers erfolgte Destillation unter vermindertem Druck. Es wurden 165 g Keton erhalten. Es siedete bei 198—202°/16 mm (13). Ausbeute: 78% d. Th.

b) 4-Phenoxy-acetophenon-oxim aus 4-Phenoxy-acetophenon.

106 g 4-Phenoxy-acetophenon (½ Mol) wurden durch 6stündiges Kochen der alkoholischen Lösung mit 37 g Hydroxylaminchlorhydrat und 44,4 g Natriumbikarbonat in das Oxim übergeführt. Es kristallisierte beim Erkalten aus der alkoholischen Lösung aus. Beim Absaugen wurde es zur Entfernung anhaftender Soda mit Wasser gewaschen und darauf aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 137° (13). Die Ausbeute an 4-Phenoxy-acetophenon-oxim betrug 95 g (d. i. 84% d. Th.).

c) Hydrierung von 4-Phenoxy-acetophenon-oxim.

Eine Lösung von 20 g Oxim in 200 ccm Eisessig wurde unter Verwendung von 5 g Palladium-Mohr als Katalysator bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Überdruck hydriert. Reaktionsdauer 2 Stunden. Die Aufarbeitung ergab 16 g Amin (d. i. 85% d. Th.). Es siedete bei 206—208°/25 mm.

Zwei Ansätze zu 40 g bzw. 34 g Oxim wurden unter Verwendung der gleichen Mengen Eisessig und Katalysator wie oben hydriert. Es wurden 55 g Amin (d. i. 79% d. Th.) erhalten. Siedepunkt 187—188°/14 mm. Das Chlorhydrat des Amins schmolz bei 185°

Kipping (13) fand den Schmp. 180°.

Darstellung von ε-Phenyl-pentylamin.

a) γ-Phenylpropyl-malonester aus Malonester und γ-Phenylpropylbromid.

γ-Phenylpropylbromid (14) wurde mit der doppelten berechneten Menge Natrium-malonesters zur Umsetzung gebracht (15). Hierdurch war es möglich, den mono-substituierten Ester in einer Ausbeute von über 80% d. Th. zu gewinnen. Di-substituierter Malonester, der bei der Reaktion äquimolekularer Mengen von Malonester und Bromid in großer Menge entsteht, bildete sich bei dieser Arbeitsweise nur sehr wenig.

46 g Natrium wurden in 600 ccm absolutem Alkohol aufgelöst und nach dem Abkühlen 320 g Malonester hinzugegeben. Nach Zugabe von 199 g γ-Phenylpropylbromid wurde eine Stunde am Rückflußkühler auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abdunsten des Alkohols unter vermindertem Druck wurde mit 60 g Eisessig neutralisiert und nach Zusatz von Wasser der Ester in Äther gesammelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand der fraktionierten Destillation unterworfen. Im Vorlauf erhielt ich 120 g Malonester zurück, während die Hauptmenge (230 g = 83% d. Th.) bei 185—200°/14 mm überging. Nochmalige Destillation ergab einen Siedep. des γ-Phenylpropyl-malonesters von 198—199°/16 mm (16).

b) γ-Phenylpropyl-malonsäure aus γ-Phenylpropyl-malonester.

61 g γ-Phenylpropyl-malonester wurden mit einer Lösung von 45 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm 75%igem Alkohol verseift. Nach 24stündigem Kochen war die Reaktion beendet. Ich erhielt 48 g rohe Säure (d. i. 100% d. Th.), die nach dem Waschen mit Petroläther farblos wurde. Schmp. 95—96° (16).

c) δ-Phenyl-valeriansäure aus γ-Phenylpropyl-malonsäure.

20 g γ-Phenylpropyl-malonsäure wurden im Ölbad eine Stunde auf

200° erhitzt. Die anschließende Destillation unter vermindertem Druck lieferte 15,5 g (d. i. 97% d. Th.) δ-Phenyl-valeriansäure. Sie siedete konstant bei 180°/14 mm und schmolz bei 62°. Perkin (17) fand den Schmp. 58—59°.

d) δ-Phenyl-valeriansäureamid aus δ-Phenyl-valeriansäure.

30 g δ-Phenyl-valeriansäure wurden mit 90 ccm Thionylchlorid eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert und das als Rückstand verbleibende Säurechlorid unter Rühren in 500 ccm eisgekühlte 28%ige Ammoniaklösung getropft. Das ausgeschiedene Amid wurde abgesaugt und auf Ton getrocknet. Zur Reinigung und Entfernung der letzten Spuren Wasser wurde das Amid in siedendem Toluol gelöst und dieses am absteigenden Kühler so weit abdestilliert, bis kein Wasser mehr mit überging. Beim Abkühlen kristallisierte das Amid der δ-Phenyl-valeriansäure aus. Es wurde mit trockenem Petroläther gewaschen. Schmp. 110°. J. v. Braun (18) fand den Schmp. 109°. Ausbeute: 27 g (d. i. 90% d. Th.).

e) δ-Phenyl-valeriansäurenitril aus δ-Phenyl-valeriansäureamid.

Eine Lösung von 35 g Amid in 75 ccm Benzol wurde mit einem Gemisch von 26,5 g Thionylchlorid und 20 ccm Benzol versetzt und das Reaktionsgemisch dreiviertel Stunden unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Bei der Destillation unter vermindertem Druck erhielt ich 30 g Nitril der δ-Phenyl-valeriansäure (d. i. 100% d. Th.) vom Siedep. 148,5—149,5°/11 mm. J. v. Braun (18) gibt den Siedep. 157—161°/17 mm an.

f) Hydrierung von δ-Phenyl-valeriansäurenitril.

Die Lösung von 10 g Nitril in 100 ccm Eisessig wurde zugetropft zu der Suspension von 4 g Palladium-Mohr in einem Gemisch von 100 ccm Eisessig und 5,5 ccm konz. Schwefelsäure. Die Aufarbeitung, bei der die Löslichkeit des Chlorhydrats des gesuchten Amins in Äther zu beachten war, lieferte 20% d. Th. an ε-Phenyl-pentylamin. Es siedete unter einem Druck von 11 mm bei 124,5—125,5°. J. v. Braun (18) fand den Siedep. 131°/15 mm. Sein Chlorhydrat schmolz bei 153°.

Darstellung von β-[Di-(γ-phenylpropyl)]-äthylamin.

a) Di-(γ-phenylpropyl)-malonester aus γ-(Phenylpropyl)-malonester.

Bei der Darstellung des Di-(γ-phenylpropyl)-malonesters verfuhr ich wie bei der Bereitung der entsprechenden Mono-(γ-phenylpropyl)-verbindung (siehe S. 24). Es wurden 120 g Bromid, 168 g γ-Phenylpropyl-malonester und 13,8 g Natrium in 150 ccm absolutem Alkohol zur Umsetzung gebracht. Die Destillation unter vermindertem Druck lieferte 161 g Di-(γ-phenylpropyl)-malonester (d. i. 70% d. Th.). Der Ester siedete bei 260°/12 mm. Sein Schmp. lag bei 54—55°. H. Leuchs und P. Sander (15) fanden den Siedep. 262°/13 mm und den Schmp. 56—57°.

b) Di-(γ-phenylpropyl)-malonsäure aus Di-(γ-phenylpropyl)-malonester.

Ein Gemisch von 98 g Ester, 70 g Kaliumhydroxyd, 125 ccm Alkohol und 25 ccm Wasser wurde 18 Stunden gekocht. Die Aufarbeitung lieferte

72 g der gewünschten Malonsäure vom Schmp. 163°. H. Leuchs und P. Sander (15) fanden den Schmp. 165—166° (sintert bei 160°). Ausbeute: 86% d. Th.

c) Di-(γ-phenylpropyl)-essigsäure aus Di-(γ-phenylpropyl)-malonsäure.

72 g Di-(γ-phenylpropyl)-malonsäure ließen sich bei 200° innerhalb einer Stunde dekarboxylieren. Ich erhielt 60 g (d. i. 96% d. Th.) Di-(γ-phenylpropyl)-essigsäure. Sie siedete bei 265—270°/14 mm und schmolz bei 83°.

d) Di-(γ-phenylpropyl)-acetamid aus Di-(γ-phenylpropyl)-essigsäure.

Aus 52 g Säure und 110 ccm Thionylchlorid bzw. 500 ccm 25%iger Ammoniaklösung wurden auf dem bei der Bereitung des δ-Phenyl-valeriansäureamids aus δ-Phenyl-valeriansäure beschriebenen Wege 46 g (d. i. 89% d. Th.) Di-(γ-phenylpropyl)-acetamid gewonnen. Schmp. 127—128°.

e) Di-(γ-phenylpropyl)-acetonitril aus Di-(γ-phenylpropyl)-acetamid.

Nach der bei der Darstellung des Nitrils der δ-Phenyl-valeriansäure aus dem zugehörigen Amid beschriebenen Methode wurden aus 44 g Di-(γ-phenylpropyl)-acetamid, 20 g Thionylchlorid und 75 ccm Benzol 33,5 g (d. i. 82% d. Th.) Di-(γ-phenylpropyl)-acetonitril erhalten. Es siedete bei 245°/12 mm.

f) Hydrierung von Di-(γ-phenylpropyl)-acetonitril.

5,5 g Di-(γ-phenylpropyl)-acetonitril wurden zur Reduktion nach Ladenburg (19) in 75 ccm absolutem Alkohol gelöst und die Lösung in einem Dreihalskolben unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. In die siedende Lösung wurden auf einmal 7,5 g Natrium eingetragen und die Beendigung der Reaktion durch erneute Zugabe von 25 ccm Alkohol beschleunigt.

Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches wurde vorsichtig Wasser zugegeben und darauf die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther ausgezogen und die ätherische Lösung über Ätzkali getrocknet. Aus der trockenen ätherischen Aminlösung wurden durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff 5,2 g Chlorhydrat des gewünschten Amins erhalten. Es schmolz bei 122°. Die Ausbeute entspricht 82,5% d. Th. Bei einem zweiten Ansatz wurden 16,6 g Nitril, 250 ccm absoluter Alkohol und 20 g Natrium angewandt. Es wurden 12,5 g Chlorhydrat des Amins erhalten. Das aus diesem bereitete freie Amin siedete bei 234°/11 mm.

4,355 mg Sbst.: 12,060 mg CO_2; 3,505 mg H_2O
4,240 mg Sbst.: 1,940 mg AgCl

$C_{20}H_{28}NCl$ (317,7). Ber.: C 75,54; H 8,88; Cl 11,16
Gef.: C 75,52; H 9,01; Cl 11,32

Darstellung von Benzylamin.

a) Benzamid aus Benzoylchlorid.

Aus 560 g technischem Benzoylchlorid wurden auf dem bekannten

Wege (s. o.) 445 g Benzamid gewonnen. Dieses wurde ohne besondere Reinigung zur Darstellung von Benzonitril verwandt.

b) Benzonitril aus Benzamid.

445 g Benzamid wurden in 400 ccm Benzol gelöst und die Lösung nach Zugabe einer Mischung von 600 g Thionylchlorid und 500 ccm Benzol unter Rückflußkühlung sechs Stunden zum Sieden erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 290 g Benzonitril. Es siedete bei 86—88°/22 mm.

c) Hydrierung des Benzonitrils.

Die Lösung von 20 g Benzonitril in 100 ccm Methanol wurde unter Verwendung von 3 g Palladium-Mohr als Katalysator bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach drei Stunden war die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 17 g Benzylamin vom Siedep. 180—185°/760 mm.

SYNTHESE VON SEKUNDÄREN AMINEN.

Bereitung durch Reduktion von Schiff'schen Basen.

Wie ich schon im allgemeinen Teil erwähnt habe, wurde bei der Darstellung der folgenden sekundären Amine in keinem Falle die Schiff'sche Base isoliert. Vielmehr versetzte ich den Aldehyd, der in den meisten Fällen* frisch destilliert worden war, mit der berechneten Menge primären Amins, gab bei starker Wärmetönung der Reaktion sofort und bei träge reagierenden Reaktionskomponenten nach Abklingen der durch Erhitzen ausgelösten Reaktion Methanol als Lösungsmittel hinzu und hydrierte anschließend in der üblichen Art.

Bei der Aufarbeitung wurde die vom Katalysator abfiltrierte Lösung unter vermindertem Druck eingedunstet und der Rückstand unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Fiel hierbei das Chlorhydrat des sekundären Amins kristallin aus, so wurde es abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und Äther gewaschen und nach dem Umkristallisieren aus Wasser oder verdünnter Salzsäure und nochmaligem Waschen mit Äther getrocknet. Aus den öligen Chlorhydraten wurde auf dem üblichen Wege das Amin in Freiheit gesetzt und durch fraktionierte Destillation gereinigt. Dabei erwies sich das sekundäre Amin als der am höchsten siedende Anteil.

Darstellung von Dibenzylamin.

Es kamen zur Anwendung 15 g Benzylamin und 15 g Benzaldehyd. Die Hydrierung in 100 ccm Methanol war bei Verwendung von 1,5 g Palladium-Mohr als Katalysator in einer Stunde beendet. Die Aufarbeitung lieferte das Chlorhydrat des gewünschten Amins in quantitativer Ausbeute. Es schmolz bei 258°**. Limpricht (20) fand den Schmp. 256°.

---

* Von der Destillation wurde bei den Aldehyden mit 9 bis 12 C-Atomen abgesehen, weil diese Aldehyde stark zur Polymerisation neigen.

** Die Schmelzpunkte der Chlorhydrate der sekundären Amine gelten — wenn nichts anderes erwähnt — für aus verdünnter Salzsäure umkristallisierte Substanz.

Darstellung von N-(ε-Phenylpentyl)-benzylamin.

Die Schiff'sche Base aus 4,0 g ε-Phenyl-pentylamin und 2,6 g Benzaldehyd wurde unter Verwendung von 100 ccm Methanol als Lösungsmittel hydriert. Katalysator: 2 g Palladium-Mohr. Reaktionsdauer: zwei Stunden. Als Ergebnis der Aufarbeitung erhielt ich 5,5 g (d. i. 90% d. Th.) des Chlorhydrates vom N-(ε-Phenylpentyl)-benzylamin. Sein Schmp. lag bei 162°.

9,02 mg Sbst.: 0,390 ccm N (21°, 752 mm)
4,86 mg Sbst.: 0,208 ccm N (20°, 752 mm)

$C_{18}H_{24}NCl$ (289,7) Ber.: N 4,83
Gef.: N 4,97; 4,93

Darstellung von N-(γ-Phenylpropyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamin.

10,7 g 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin und 6,7 g Hydrozimtaldehyd reagierten beim Erwärmen miteinander. Das Reaktionsprodukt wurde in 125 ccm Methanol bei Verwendung von 2 g Palladium-Mohr als Katalysator hydriert. Dauer der Hydrierung drei Stunden. Die übliche Aufarbeitung lieferte 15 g (d. i. 82% d. Th.) Chlorhydrat des gewünschten Amins. Schmp. 156°.

7,98 mg Sbst.: 0,270 ccm N (21°, 764 mm)
5,20 mg Sbst.: 0,174 ccm N (21°, 764 mm)

$C_{23}H_{26}ONCl$ (367,6). Ber.: N 3,81
Gef.: N 3,95; 3,91

Darstellung von N-(4-Methoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamin.

Das Reaktionsprodukt von 5,4 g 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin und 3,4 g Anisaldehyd ergab nach einstündiger Hydrierung in 100 ccm Methanol (2 g Palladium-Mohr) bei der Aufarbeitung 8,5 g (d. i. 90% d. Th.) Chlorhydrat des N-(4-Methoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamins. Es schmolz nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 168°.

6,24 mg Sbst.: 0,210 ccm N (22°, 763 mm)
5,68 mg Sbst.: 0,189 ccm N (23°, 763 mm)

$C_{22}H_{24}O_2NCl$ (369,6). Ber.: N 3,79
Gef.: N 3,91; 3,85

Darstellung von N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamin.

Die Schiff'sche Base aus 5,4 g 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin und 4,2 g Methylvanillin wurde in 100 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 2 g Palladium-Mohr hydriert. Reaktionsdauer: eine halbe Stunde. Die Aufarbeitung ergab 7,5 g N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamin vom Siedep. 280—290°/11 mm. Die Ausbeute betrug 82% d. Th. Aus der trockenen ätherischen Lösung des Amins wurde durch Zugabe von ätherischer Salzsäure das Chlorhydrat des gewünschten Amins erhalten. Es schmolz bei 155°.

7,62 mg Sbst.: 0,239 ccm N (23°, 763 mm)
5,36 mg Sbst.: 0,170 ccm N (23°, 763 mm)

$C_{23}H_{26}O_3NCl$ (399,6). Ber.: N 3,50
Gef.: N 3,63; 3,67

Darstellung von N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamin.

Bei der Hydrierung wurden angewandt: die Schiff'sche Base aus 5,4 g 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin und 4,9 g 3,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd, 100 ccm Methanol und 2 g Palladium-Mohr. Dauer der Hydrierung: eine halbe Stunde. Die Aufarbeitung lieferte 7,5 g (d. i. 76% d. Th.) N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamin. Es siedete bei 295—300°/12 mm. Sein Chlorhydrat, das aus der ätherischen Lösung des Amins durch Fällen mit ätherischer Salzsäure erhalten wurde, zeigte einen Schmp. von 178°.

8,46 mg Sbst.: 0,236 ccm N (21°, 764 mm)
6,51 mg Sbst.: 0,182 ccm N (22°, 764 mm)

$C_{24}H_{28}O_4NCl$ (429,7). Ber.: N 3,26
Gef.: N 3,26; 3,25

Darstellung von N-(3,4-Diäthoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamin.

Angewandte Mengen: die Schiff'sche Base aus 5,4 g 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin und 4,9 g 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd, 100 ccm Methanol und 2 g Palladium-Mohr. Die Hydrierung war nach einer halben Stunde beendet. Ich gewann bei der Aufarbeitung 10 g Chlorhydrat des gewünschten Amins. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser lag sein Schmp. bei 163°. Die Ausbeute betrug 91% d. Th.

7,92 mg Sbst.: 0,219 ccm N (22°, 764 mm)
5,85 mg Sbst.: 0,164 ccm N (22°, 764 mm)

$C_{25}H_{30}O_3NCl$ (427,7). Ber.: N 3,27
Gef.: N 3,22; 3,26

Darstellung von N-(4-Methoxy-benzyl)-β-(γ-phenylpropyl-)β-phenyl-äthylamin.

Die Hydrierung des Umsetzungsproduktes aus 2,4 g β-(γ-Phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin* und 1,4 g Anisaldehyd in 75 ccm Methanol mit 1,5 g Palladium-Mohr als Katalysator ergab nach der üblichen Aufarbeitung bei der Destillation einen Rückstand (2 g), der höher als 230°/12 mm siedete. Dieser Rückstand wurde als gewünschtes sekundäres Amin angesprochen und ohne weitere Reinigung zur Bereitung der zugehörigen Phtalaminsäure benutzt.

Darstellung von N-(γ-Phenylpropyl)-β-(γ-phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin.

2,3 g β-(γ-Phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin wurden mit 1,3 g Zimtaldehyd zur Umsetzung gebracht. Die in 75 ccm Methanol gelöste

* Dieses Amin wurde nach einer im hiesigen Institut ausgearbeiteten Methode, über die von anderer Seite veröffentlicht wird, gewonnen.

Schiff'sche Base wurde nach Zugabe von 1,5 g Palladium-Mohr hydriert. Ich bekam auf dem üblichen Wege 3,5 g des gewünschten Amins. Es siedete bei 285—290°/15 mm. Die Ausbeute war fast quantitativ.

Darstellung von N-Nonyl-3,4-diäthoxy-benzylamin.

Die Lösung von 3,9 g 3,4-Diäthoxy-benzylamin und 2,8 g Pelargonaldehyd ($n—C_8H_{17}$. CH = O) in 75 ccm Methanol wurde nach Zugabe von 3 g Bariumsulfat-Palladium als Katalysator hydriert. Nach 10 Minuten war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung ergab 5,3 g Chlorhydrat vom N-Nonyl-3,4-diäthoxy-benzylamin. Sein Schmp. lag nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 104°. Die Ausbeute betrug 75% d. Th.

6,85 mg Sbst.: 0,238 ccm N (21°, 763 mm)
6,22 mg Sbst.: 0,215 ccm N (22°, 763 mm)

$C_{20}H_{36}O_2NCl$ (357,7). Ber.: N 3,92
Gef.: N 4,05; 4,02

Darstellung von N-(γ-Phenyl-β-isoamyl-propyl)-3,4-diäthoxy-benzylamin.

Das Gemisch von 3,9 g 3,4-Diäthoxy-benzylamin und 4,0 g Jasminaldehyd (α-Isoamylzimtaldehyd) wurde in 75 ccm Methanol gelöst. Die Hydrierung der Lösung nach Zugabe von 3 g Bariumsulfat-Palladium war nach einer halben Stunde beendet. Als Ergebnis der Aufarbeitung erhielt ich 6,5 g sekundäres Amin (d. i. 89% d. Th.). Es siedete bei 240—260°/11—15 mm. Sein Chlorhydrat kristallisierte aus einer übersättigten wäßrigen Lösung nach langem Stehen aus. Schmp. 115°.

5,21 mg Sbst.: 0,154 ccm N (22°, 760 mm)

$C_{25}H_{38}O_2NCl$ (419,8). Ber.: N 3,34
Gef.: N 3,42

Darstellung von N-(3-Methyl-7-dimethyl-heptyl)-3,4-diäthoxy-benzylamin.

Bei der Hydrierung wurden angewandt: Die Schiff'sche Base aus 3,9 g 3,4-Diäthoxy-benzylamin und 3,0 g Citral, 75 ccm Methanol und 2 g Bariumsulfat-Palladium. Nach 20 Minuten war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Bei der Aufarbeitung wurden 4,5 g Chlorhydrat des gewünschten Amins erhalten. Schmp. 84° (aus Wasser). Ausbeute: 66% d. Th.

6,075 mg Sbst.: 0,202 ccm N (21°, 764 mm)
4,66 mg Sbst.: 0,151 ccm N (21°, 764 mm)

$C_{21}H_{38}O_2NCl$ (371,7). Ber.: N 3,77
Gef.: N 3,88; 3,78

Allgemeines betreffend die Darstellung von N-Alkyl-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylaminen.

Bei der Bereitung dieser Amine wurde $^1/_{100}$ Mol β-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-äthylamin mit der berechneten Menge Aldehyd zur Umsetzung gebracht. Darauf wurde das Produkt der Umsetzung in 75 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 1,5 g Palladium-Mohr wie üblich hydriert. Die Hydrierung dauerte in allen Fällen etwa zwei Stunden. Die Auf-

arbeitung erfolgte auf dem üblichen Wege. Zur Reinigung wurde das Chlorhydrat des Amins aus Wasser umkristallisiert.

Darstellung von N-Heptyl-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamin.

Angewandt wurden 2,1 g Amin und 1,15 g Önanthaldehyd ($n—C_6H_{13}.CH = O$). Ausbeute: Aus zwei gleichen Ansätzen wurden 1,0 g Chlorhydrat erhalten (d. i. 15% d. Th.). Schmp. 171°. Bei 165° begann das Salz zu sintern.

7,06 mg Sbst.: 0,251 ccm N (20°, 763 mm)
5,49 mg Sbst.: 0,198 ccm N (21°, 763 mm)

$C_{19}H_{34}O_2NCl$ (343,7). Ber.: N 4,07
Gef.: N 4,16; 4,20

Darstellung von N-Nonyl-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamin.

Angewandte Mengen: 2,1 g Amin, 1,4 g Pelargonaldehyd ($n—C_8H_{17}.CH = O$). Ergebnis: Aus zwei Ansätzen erhielt ich 1,5 g Chlorhydrat des gewünschten Amins (d. i. 20% d. Th.). Schmp. 175°. Das Salz begann bei 140° zu sintern.

8,25 mg Sbst.: 0,275 ccm N (21°, 763 mm)
5,86 mg Sbst.: 0,197 ccm N (21°, 763 mm)

$C_{21}H_{38}O_2NCl$ (371,7). Ber.: N 3,76
Gef.: N 3,89; 3,92

Darstellung von N-Decyl-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamin.

Angewandte Mengen: 2,1 g Amin, 1,6 g Caprinaldehyd ($n—C_9H_{19}.CH = O$). Ergebnis: 0,4 g Chlorhydrat des sekundären Amins (d. i. 10% d. Th.). Schmp. 171°. Das Chlorhydrat sinterte bei 135°.

7,23 mg Sbst.: 0,233 ccm N (21°, 763 mm)

$C_{22}H_{40}O_2NCl$ (385,7). Ber.: N 3,63
Gef.: N 3,75

Darstellung von N-Undecyl-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamin.

Angewandte Mengen: 2,1 g Amin, 1,7 g Undecylaldehyd ($n—C_{10}H_{21}.CH = O$). Ergebnis: Es wurden 1,0 g Chlorhydrat erhalten (d. i. 25% d. Th.). Schmp. 167°. Das Salz begann bei 135° zu sintern.

6,71 mg Sbst.: 0,208 ccm N (22°, 761 mm)

$C_{23}H_{42}O_2NCl$ (399,8). Ber.: N 3,50
Gef.: N 3,59

Darstellung von N-Dodecyl-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamin.

Angewandte Mengen: 2,1 g Amin, 1,85 g Laurinaldehyd ($n—C_{11}H_{23}.CH = O$). Ergebnis: 0,5 g Chlorhydrat (d. i. 12% d. Th.). Schmp. 163°. Das Salz sinterte bei 135°.

8,25 mg Sbst.: 0,242 ccm N (22°, 765 mm)

$C_{24}H_{44}O_2NCl$ (413,8). Ber.: N 3,38
Gef.: N 3,42

Darstellung von N-(2-Methyl-undecyl)-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamin.

Angewandte Mengen: 2,1 g Amin, 1,85 g α-Nonyl-propionaldehyd. Ergebnis: 0,8 g Chlorhydrat (d. i. 19% d. Th.). Schmp. 104°. Das Salz begann bei 95° zu sintern.

7,13 mg Sbst.: 0,214 ccm N (21°, 763 mm)

$C_{24}H_{44}O_2NCl$ (413,8). Ber.: N 3,38
Gef.: N 3,50

Darstellung von N-(3-Methyl-7-dimethyl-heptyl)-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamin.

Die Schiff'sche Base aus 4,2 g β-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-äthylamin und 3,1 g Citral wurde in 100 ccm Methanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 4 g Bariumsulfat-Palladium hydriert. Reaktionsdauer: sechs Stunden. Es wurden 4 g Chlorhydrat des gewünschten Amins erhalten (d. i. 57% d. Th.). Schmp. 123,5°. Das Salz begann bei 70° zu sintern.

8,33 mg Sbst.: 0,265 ccm N (20°, 763 mm)
5,36 mg Sbst.: 0,169 ccm N (21°, 763 mm)

$C_{22}H_{40}O_2NCl$ (385,7). Ber.: N 3,63
Gef.: N 3,72; 3,68

Bereitung von Aminen durch Reduktion von Oximen bzw. von Nitrilen.

Darstellung von Di-(3,4-dimethoxy-benzyl)-amin.

10 g Oxim des 3,4-Dimethoxy-benzaldehyds wurden in 100 ccm Methanol gelöst und unter Verwendung von 2 g Palladium-Mohr als Katalysator wie üblich hydriert. Dauer der Hydrierung: zwei Stunden. Die Ausbeute betrug 9 g Chlorhydrat des oben genannten Amins (d. i. 92% d. Th.). Schmp. 175,5° (u. Z.).

Darstellung von Di-(3,4-methylendioxy-benzyl)-amin.
(Dipiperonylamin)

Aus 10 g Oxim des Piperonals wurden bei Einhalten derselben Versuchsbedingungen wie bei der Hydrierung des Oxims vom Methylvanillin 8 g Chlorhydrat des Dipiperonylamins gewonnen. Schmp. 270° (u. Z.). Ausbeute: 82,5% d. Th.

Darstellung von Di-[β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthyl]-amin.

9,5 g 3,4-Diäthoxy-benzylzyanid* (21) wurden in 100 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 4 g Bariumsulfat-Palladium bei 45° und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Ergebnis: 4,0 g Chlorhydrat (d. i. 40% d. Th.). Schmp. 113°.

9,56 mg Sbst.: 0,268 ccm N (21°, 759 mm)
6,77 mg Sbst.: 0,191 ccm N (22°, 759 mm)

$C_{24}H_{36}O_4NCl$ (437,7). Ber.: N 3,20
Gef.: N 3,25; 3,27

---

* Das Nitril wurde mir von Herrn Prof. Kindler zur Verfügung gestellt.

SYNTHESE VON PHTALAMINSÄUREN.

Bereitung von Phtalaminsäuren aus Phtalsäureanhydrid und freien Aminen unter Verwendung von indifferenten Lösungsmitteln.

Bei dieser Methode zur Darstellung von Phtalaminsäuren wurde zu einem Teil gepulvertem Phtalsäureanhydrid, das in siedendem Äther suspendiert war, die ätherische Lösung von zwei Teilen Amin zugetropft. In den meisten Fällen war die Reaktion nach einstündigem Kochen beendet. Falls das Amin in Äther schwer löslich war oder die Umsetzung in siedender ätherischer Lösung nicht zu Ende verlief — was an ungelöstem Anhydrid erkannt wurde —, verwandte ich Benzol als Lösungsmittel. In diesen Fällen wurde die Temperatur des Heizbades von 40° auf 85° erhöht. Die Umsetzung dauerte gewöhnlich zwei bis drei Stunden.

Aufarbeitung: In einigen Fällen konnte das Aminsalz der Amidsäure kristallin erhalten werden. Es fiel entweder im Laufe der Reaktion aus oder es wurde nach beendeter Umsetzung mit Petroläther ausgefällt. Es wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Die Zerlegung des Aminsalzes geschah in den Fällen, wo das Chlorhydrat des angewandten Amins sich in Wasser leicht löste, mit Hilfe von verdünnter Salzsäure. Die ausgefallene Phtalaminsäure wurde abgesaugt und nach dem Waschen mit Salzsäure und Wasser auf Ton getrocknet. Zur Reinigung wurde die rohe Säure in verdünnter Kalilauge gelöst und die Lösung, nach dem Schütteln mit Tierkohle und Filtrieren, unter Rühren in eisgekühlte verdünnte Salzsäure getropft. Die Phtalaminsäure wurde beim Absaugen mit Wasser gewaschen, auf Ton vorgetrocknet und im Vakuum bei etwa 50° nachgetrocknet. Die Säuren wurden — soweit möglich — aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert.

War das Chlorhydrat des umgesetzten Amins in Wasser schwer löslich oder konnte das Aminsalz nicht fest erhalten werden, so wurde das Reaktionsgemisch mit verdünnter Kalilauge versetzt und das freie Amin mit Äther ausgeschüttelt. Die Gewinnung der freien Phtalaminsäure aus der Lösung ihres Kaliumsalzes erfolgte wie oben angegeben ist. Das im Überschuß angewandte Amin konnte auf dem üblichen Wege wiedergewonnen werden.

Darstellung von N-Benzyl-phtalaminsäure.

Die Lösung von 10,7 g Benzylamin in 75 ccm Äther wurde zugetropft zu der Suspension von 7,4 g Phtalsäureanhydrid in 75 ccm siedendem Äther. Reaktionsdauer: eine Stunde. Das Aminsalz zeigte einen Schmp. von 157° und lieferte nach Zerlegen mit verdünnter Salzsäure 11,5 g Benzyl-phtalaminsäure, die den in der Literatur (22) angegebenen Schmp. von 154° zeigte. Die Ausbeute entspricht 90% d. Th.

Darstellung von N-[β-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl]-phtalaminsäure.

Die Lösung von 18,1 g Homoveratrylamin in 75 ccm Äther wurde während einer Stunde zugetropft zu der Suspension von 7,4 g Phtalsäureanhydrid in 75 ccm Äther. Aus dem Aminsalz wurden mit verdünnter Salzsäure 16,0 g freie Säure erhalten (d. i. 97% d. Th.). Schmp. 164°.

8,42 mg Sbst.: 0,320 ccm N (21°, 753 mm)
7,44 mg Sbst.: 0,285 ccm N (21°, 753 mm)

$C_{18}H_{19}O_5N$ (329,15). Ber.: N 4,26
Gef.: N 4,38; 4,41

Darstellung von N-[Di-(β-phenyl-äthyl)]-phtalaminsäure.

Nach einstündiger Reaktionsdauer wurden aus 15,0 g Di-(β-phenyl-äthyl)-amin*, 4,9 g Phtalsäureanhydrid und 150 ccm Äther 18,5 g Aminsalz erhalten. Schmp. 104°. Dieses wurde mit verdünnter Kalilauge zerlegt und lieferte bei der Aufarbeitung 12 g der gewünschten Säure (d. i. 97% d. Th.). Ihr Schmp. lag bei 157,5°.

8,31 mg Sbst.: 0,274 ccm N (21°, 753 mm)
7,50 mg Sbst.: 0,255 ccm N (22°, 753 mm)

$C_{24}H_{23}O_3N$ (373,18). Ber.: N 3,75
Gef.: N 3,88; 3,90

Darstellung von N-(4-Phenoxy-α-methyl-benzyl)-phtalaminsäure.

21,3 g 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin und 7,4 g Phtalsäureanhydrid hatten sich nach dreistündiger Reaktion in 150 ccm Äther nicht vollständig umgesetzt. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde mit 100 ccm trockenem Benzol versetzt und zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Es wurde kein Aminsalz isoliert. Ich gewann 17 g Phtalaminsäure. Sie schmolz bei 151°. Die Ausbeute entspricht 94% d. Th.

9,04 mg Sbst.: 0,313 ccm N (21°, 745 mm)
8,46 mg Sbst.: 0,296 ccm N (21°, 745 mm)
4,239 mg Sbst.: 11,610 mg CO_2; 2,105 mg H_2O

$C_{22}H_{19}O_4N$ (361,15). Ber.: N 3,88; C 73,10; H 5,30
Gef.: N 3,95; C 72,99; H 5,43
3,98

Darstellung von N-[β-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-äthyl]-phtalaminsäure.

Eine Lösung von 10,5 g β-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-äthylamin in 35 ccm Äther wurde zugetropft zu einer Suspension von 3,7 g Phtalsäureanhydrid in 50 ccm Äther. Nach einer Stunde wurde von dem ausgefallenen Aminsalz abgesaugt. Es waren 13 g vom Schmp. 128°. Durch Spaltung mit verdünnter Salzsäure gewann ich 8,8 g Phtalaminsäure (d. i. 98% d. Th.). Schmp. 134°.

9,37 mg Sbst.: 0,331 ccm N (20°, 768 mm)
7,46 mg Sbst.: 0,260 ccm N (21°, 768 mm)

$C_{20}H_{23}O_5N$ (357,18). Ber.: N 3,92
Gef.: N 4,07; 4,01

Darstellung von N-[β-(3,4-Diäthoxy-benzyl)-β-phenyl-äthyl]-phtalaminsäure.

7,5 g β-(3,4-Diäthoxy-benzyl)-β-phenyl-äthylamin* und 1,85 g Phtalsäureanhydrid ergaben nach einstündiger Umsetzung in 80 ccm siedendem

* Dieses Amin und die noch folgenden mit einem * versehenen Amine wurden mir von Herrn Prof. Kindler zur Verfügung gestellt.

Äther eine klare ätherische Lösung. Ihr wurde mit verdünnter Kalilauge die Säure entzogen. Ich erhielt 5 g der gewünschten Phtalaminsäure (d. i. 89% d. Th.). Ihr Schmp. lag bei 122,5°.

9,07 mg Sbst.: 0,252 ccm N (20°, 765 mm)
7,50 mg Sbst.: 0,206 ccm N (20°, 765 mm)

$C_{27}H_{29}O_5N$ (447,23). Ber.: N 3,13
Gef.: N 3,26; 3,22

Darstellung von N-(β-Naphtyl-methyl)-phtalaminsäure.

5 g β-Naphtyl-methylamin und 2,46 g Phtalsäureanhydrid wurden in 50 ccm Benzol drei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Beim Erkalten fiel das Aminsalz der Phtalaminsäure aus (Schmp. 148,5°). Es wurde mit verdünnter Kalilauge zerlegt und lieferte nach der üblichen Aufarbeitung 4,0 g Säure, deren Schmp. bei 171,5° lag. Die Ausbeute entspricht 89% d. Th.

7,44 mg Sbst.: 0,294 ccm N (21°, 768 mm)
6,53 mg Sbst.: 0,262 ccm N (21°, 768 mm)

$C_{19}H_{17}O_3N$ (307,13). Ber.: N 4,56
Gef.: N 4,63; 4,70

Darstellung von N-Dibenzyl-phtalaminsäure.

Die Lösung von 9,8 g Dibenzylamin in 50 ccm Äther wurde während einer halben Stunde zugetropft zu einem Gemisch von 3,7 g Phtalsäureanhydrid und 50 ccm Äther. Die klare ätherische Lösung wurde noch eine halbe Stunde im Sieden erhalten. Bei der anschließenden Ausschüttelung mit verdünnter Sodalösung fiel das Natriumsalz der gewünschten Säure aus. Es wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute: 8,5 g Natriumsalz (d. i. 92% d. Th.). Die auf dem üblichen Wege bereitete freie Phtalaminsäure schmolz bei 166°.

9,27 mg Sbst.: 0,323 ccm N (21°, 768 mm)
7,96 mg Sbst.: 0,280 ccm N (21°, 768 mm)

$C_{22}H_{19}O_3N$ (345,15). Ber.: N 4,06
Gef.: N 4,08; 4,12

Darstellung von N-[β-(γ-Phenylpropyl)-β-phenyläthyl]-phtalaminsäure.

8,0 g β-(γ-Phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin wurden in 50 ccm Äther gelöst und die Lösung zugetropft zu der Suspension von 2,46 g Phtalsäureanhydrid in 50 ccm siedendem Äther. Nach zwei Stunden ließ man erkalten. Das beim Anreiben ausfallende Aminsalz wurde durch Zusatz von Petroläther zur ätherischen Lösung vollends gefällt. Es erwies sich als stark hygroskopisch und wurde deshalb sofort mit verdünnter Kalilauge zerlegt. Die freie Säure schmolz nach dem Trocknen im Vakuum bei 116°. Aus wäßrigem Alkohol war sie nicht kristallinisch zu erhalten. Die Ausbeute betrug 77% d. Th.

9,33 mg Sbst.: 0,294 ccm N (21°, 767 mm)
8,92 mg Sbst.: 0,280 ccm N (21°, 767 mm)
4,576 mg Sbst.: 13,075 mg CO_2; 2,860 mg H_2O

$C_{25}H_{25}O_3N$ (387,2). Ber.: N 3,62; C 77,48; H 6,52
Gef.: N 3,69; C 77,90; H 6,99
3,68

Darstellung von N-[Di-(3,4-dimethoxy-benzyl)]-phtalaminsäure.

5,0 g Diveratrylamin, 1,15 g Phtalsäureanhydrid und 50 ccm Benzol wurden drei Stunden unter Rückflußkühlung gekocht. Das Aminsalz wurde aus der benzolischen Lösung mit Petroläther gefällt. Das weiße kristalline Salz zerfloß an der Luft unter Gelbfärbung. Es wurde mit verdünnter Kalilauge zerlegt und lieferte 3,6 g Phtalaminsäure. Schmp. 157—158°. Ausbeute: 98% d. Th.

6,91 mg Sbst.: 0,184 ccm N (20°, 766 mm)
8,71 mg Sbst.: 0,228 ccm N (20°, 766 mm)
$C_{26}H_{27}O_7N$ (465,1). Ber.: N 3,01
Gef.: N 3,13; 3,08

Darstellung von N-[Di-(3,4-methylendioxy-benzyl)]-phtalaminsäure.

5,0 g Dipiperonylamin wurden in 50 ccm Benzol mit 1,3 g Phtalsäureanhydrid umgesetzt. Reaktionsdauer und Aufarbeitung wie bei der Bereitung der N-Diveratryl-phtalaminsäure. Es wurden 2,5 g Säure (d. i. 66% d. Th.) erhalten. Schmp. 185—186°.

8,08 mg Sbst.: 0,230 ccm N (22°, 767 mm)
9,10 mg Sbst.: 0,268 ccm N (23°, 766 mm)
$C_{24}H_{19}O_7N$ (433,15). Ber.: N 3,23
Gef.: N 3,33; 3,42

Darstellung von N-(α-Nonyl-benzyl)-phtalaminsäure.

Die Lösung von 5,8 g α-Nonyl-benzylamin* in 25 ccm Äther wurde zugetropft zu der Suspension von 1,85 g Phtalsäureanhydrid in 25 ccm Äther. Nach zweistündigem Kochen wurde der ätherischen Lösung die Säure mit Hilfe von verdünnter Kalilauge entzogen und mit verdünnter Salzsäure in Freiheit gesetzt. Ich erhielt 4,5 g Phtalaminsäure (d. i. 95% d. Th.). Schmp. 127°.

8,31 mg Sbst.: 0,267 ccm N (23°, 767 mm)
7,98 mg Sbst.: 0,257 ccm N (23°, 767 mm)
$C_{24}H_{31}O_3N$ (381,24). Ber.: N 3,67
Gef.: N 3,74; 3,75

Darstellung von N-(4-Äthoxy-phenyl)-phtalaminsäure.

6,85 g Phenetidin und 3,7 g Phtalsäureanhydrid wurden in 100 ccm Äther umgesetzt. Dauer der Reaktion: zwei Stunden. Das erhaltene feste Aminsalz wurde mit verdünnter Kalilauge zerlegt und 6,5 g Säure (d. i. 91% d. Th.) vom Schmp. 167° gewonnen.

5,50 mg Sbst.: 0,236 ccm N (22°, 763 mm)
6,48 mg Sbst.: 0,280 ccm N (22°, 763 mm)
$C_{16}H_{15}O_4N$ (285,1). Ber.: N 4,91
Gef.: N 4,99; 5,02

Bereitung von Phtalaminsäuren aus Phtalsäureanhydrid und freien Aminen unter Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel.

Darstellung von N-Benzyl-phtalaminsäure.

2,14 g Benzylamin ($^1/_{50}$ Mol), 2,96 g Phtalsäureanhydrid ($^1/_{50}$ Mol) und 20 ccm trocknes Pyridin wurden anderthalb Stunden im Ölbad unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Aus der Lösung wurde mit Petroläther das Pyridinsalz gefällt und dieses mit verdünnter Salzsäure zerlegt. Die N-Benzyl-phtalaminsäure wurde in einer Ausbeute mit 94% d. Th. erhalten (4,8 g). Schmp. 154°.

Darstellung von N-[β-(3,4-Diäthoxy-benzyl)-β-phenyl-äthyl]-phtalaminsäure.

2,99 g β-(3,4-Diäthoxy-benzyl)-β-phenyl-äthylamin ($^1/_{100}$ Mol), 1,48 g Phtalsäureanhydrid ($^1/_{100}$ Mol) und 25 ccm Pyridin wurden 24 Stunden im Ölbad auf 140° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 4,0 g Säure, d. i. 98% d. Th. Schmp. 122,5°.

Darstellung von N-Dicyclohexyl-phtalaminsäure.

6,1 g Dicyclohexylamin* ($^1/_{30}$ Mol) wurden in 50 ccm Pyridin gelöst und nach Zugabe von 4,9 g ($^1/_{30}$ Mol) Phtalsäureanhydrid 60 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das Pyridin wurde abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Kalilauge und Äther ausgeschüttelt. Aus der wäßrigen Lösung wurde durch Ansäuern keine Phtalaminsäure ausgefällt. Denn ihr Kaliumsalz war in Äther löslich und wurde der ätherischen Lösung durch Ausschütteln mit Wasser entzogen. Dieser wäßrige Auszug ergab beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure 9,2 g (d. i. 83% d. Th.) der gewünschten Säure. Sie zeigte einen Schmp. von 190°.

7,84 mg Sbst.: 0,295 ccm N (22°, 763 mm)
4,67 mg Sbst.: 0,174 ccm N (22°, 763 mm)

$C_{20}H_{27}O_3N$ (329,2). Ber.: N 4,25
Gef.: N 4,37; 4,33

Darstellung von N-(γ-Phenylpropyl)-N-[β-(γ-phenylpropyl)-β-phenyl-äthyl]-phtalaminsäure.

1,76 g N - (γ-Phenylpropyl) - β - (γ-phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin ($^1/_{200}$ Mol) wurden mit 0,74 g ($^1/_{200}$ Mol) Phtalsäureanhydrid in 20 ccm Pyridin zur Reaktion gebracht. Nach 60stündigem Kochen wurde aufgearbeitet. Das Kaliumsalz der Phtalaminsäure erwies sich als in Äther löslich und mußte der ätherischen Lösung mit Wasser entzogen werden. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung fiel die Säure ölig aus. Sie wurde erst nach langem Stehen im Eisschrank fest. Schmp. 116°. Die Säure sinterte bei 50°. Ausbeute: 56% d. Th.

Bereitung von Phtalaminsäuren durch Umsetzung von Phtalsäureanhydrid mit den Chlorhydraten von Aminen unter Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel.

Darstellung von N-(4-Phenoxy-α-methyl-benzyl)-phtalaminsäure.

2,5 g Chlorhydrat des 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamins, 1,48 g Phtalsäureanhydrid und 20 ccm Pyridin wurden zwei Stunden unter Rückflußkühlung gekocht (Ölbad 130°). Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde mit verdünnter Kalilauge und Äther geschüttelt und durch Eintropfen der wäßrigen Lösung in verdünnte Salzsäure die Phtalaminsäure in Freiheit gesetzt. Die Ausbeute war quantitativ (3,8 g). Schmp. 151°.

Darstellung von N-Methyl-phtalaminsäure.

2,6 g Methylaminchlorhydrat, 5,9 g Phtalsäureanhydrid und 25 ccm Pyridin wurden unter Verwendung eines Quecksilberverschlusses im Ölbad zehn Stunden auf 140° erhitzt. In der Kälte kristallisierte das Pyridinsalz der Phtalaminsäure aus. Es wurde mit verdünnter Salzsäure zersetzt, wobei 7,0 g Säure erhalten wurden (d. i. 98,5% d. Th.). Schmp. 134°.

Darstellung von N-(α-Pentylbenzyl)-phtalaminsäure.

1,06 g Chlorhydrat des α-Pentyl-benzylamins*, 0,74 g Phtalsäureanhydrid und 20 ccm Pyridin lieferten nach 24stündiger Reaktionsdauer bei üblicher Aufarbeitung 1,2 g der gewünschten Säure, d. i. 74% d. Th. Schmp. 159°.

8,84 mg Sbst.: 0,331 ccm N (20°, 766 mm)
8,31 mg Sbst.: 0,312 ccm N (20°, 766 mm)

$C_{20}H_{23}O_3N$ (325,18). Ber.: N 4,31
Gef.: N 4,39; 4,41

Darstellung von N-(α-Methyl-p-hexyl-benzyl)-phtalaminsäure.

1,2 g Chlorhydrat des α-Methyl-p-hexyl-benzylamins* wurden zur Umsetzung gebracht mit 0,74 g Phtalsäureanhydrid in 15 ccm Pyridin. Es wurde 24 Stunden im Sieden erhalten und sodann wie üblich aufgearbeitet. Ich erhielt 1,3 g Phtalaminsäure (d. i. 74% d. Th.). Sie schmolz bei 120°.

7,39 mg Sbst.: 0,256 ccm N (20°, 766 mm)
8,61 mg Sbst.: 0,302 ccm N (20°, 766 mm)

$C_{22}H_{27}O_3N$ (353,2). Ber.: N 3,96
Gef.: N 4,07; 4,12

Darstellung von N-(α-Hexyl-benzyl)-phtalaminsäure.

Zur Anwendung kamen 1,0 g Chlorhydrat des α-Hexyl-benzylamins*, 0,65 g Phtalsäureanhydrid und 20 ccm Pyridin. Die Reaktionsdauer betrug 24 Stunden. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 1,0 g Phtalaminsäure erhalten, d. i. 66% d. Th. Schmp. 142°.

6,20 mg Sbst.: 0,222 ccm N (19°, 765 mm)
7,39 mg Sbst.: 0,266 ccm N (19°, 765 mm)

$C_{21}H_{25}O_3N$ (339,2). Ber.: N 4,13
Gef.: N 4,22; 4,24

Darstellung von N-(α-Heptyl-benzyl)-phtalaminsäure.

1,20 g Chlorhydrat des α-Heptyl-benzylamins*, 0,74 g Phtalsäureanhydrid und 25 ccm Pyridin wurden 30 Stunden im Ölbad auf 130° gehalten. Auf dem üblichen Wege wurden aus dem Reaktionsgemisch 1,6 g der gewünschten Säure isoliert. Ausbeute: 91% d. Th. Schmp. 129—130°.

8,10 mg Sbst.: 0,285 ccm N (24°, 758 mm)
9,75 mg Sbst.: 0,345 ccm N (24°, 758 mm)
$C_{22}H_{27}O_3N$ (353,2). Ber.: N 3,96
Gef.: N 4,03; 4,06

Darstellung von N-(α-Methyl-p-cyclohexyl-benzyl)-phtalaminsäure.

Aus 1,19 g Chlorhydrat des α-Methyl-p-cyclohexyl-benzylamins*, 0,74 g Phtalsäureanhydrid und 15 ccm Pyridin wurden nach 24stündiger Einwirkung 1,6 g Phtalaminsäure erhalten (d. i. 91% d. Th.). Sie schmolz bei 173°.

7,00 mg Sbst.: 0,245 ccm N (24°, 765 mm)
9,44 mg Sbst.: 0,337 ccm N (24°, 758 mm)
5,650 mg Sbst.: 15,535 mg CO_2, 3,725 mg H_2O
$C_{22}H_{25}O_3N$ (351,2). Ber.: N 3,99; C 75,17; H 7,17
Gef.: N 4,05; C 75,01; H 7,38
4,01

Darstellung von N-[Di-β-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-phtalaminsäure.

1,9 g Chlorhydrat des Dihomoveratrylamins* wurden umgesetzt mit 0,74 g Phtalsäureanhydrid. 20 ccm Pyridin dienten als Lösungsmittel. Nachdem 43 Stunden zum Sieden erhitzt worden war, wurde wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 1,5 g Säure, d. i. 63% d. Th. Schmp. 86—87°.

7,53 mg Sbst.: 0,187 ccm N (24°, 766 mm)
9,04 mg Sbst.: 0,224 ccm N (24°, 765 mm)
$C_{28}H_{31}O_7N$ (493,24). Ber.: N 2,84
Gef.: N 2,88; 2,86

Darstellung von N-(1-Tolyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolyl)-phtalaminsäure.

1,60 g Chlorhydrat des 1-Tolyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins*, 0,74 g Phtalsäureanhydrid und 20 ccm Pyridin wurden im Ölbad 67 Stunden auf 140° erhitzt. Nach der bekannten Aufarbeitung wurden 2,0 g Säure erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 93% d. Th. Schmp. 234°.

5,83 mg Sbst.: 0,168 ccm N (22°, 764 mm)
8,71 mg Sbst.: 0,250 ccm N (22°, 764 mm)
$C_{26}H_{25}O_5N$ (431,2). Ber.: N 3,25
Gef.: N 3,35; 3,34

Darstellung von N-(α-Heptyl-4-äthyl-benzyl)-phtalaminsäure.

2,0 g Chlorhydrat des α-Heptyl-4-äthyl-benzylamins*, 1,1 g Phtalsäure-

anhydrid und 25 ccm Pyridin wurden unter Rückflußkühlung zwei Stunden im Ölbad auf 130° erhitzt. Aufarbeitung: Nach dem Abkühlen wurde mit verdünnter Kalilauge und Äther geschüttelt. Der wäßrige Anteil gab beim Ansäuern keine Fällung. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser so lange ausgezogen, bis eine Probe der wäßrigen Lösung beim Versetzen mit verdünnter Salzsäure klar blieb. Die vereinigten wäßrigen Auszüge wurden unter Rühren und Eiskühlung in verdünnte Salzsäure eingetropft, wobei die Phtalaminsäure ausfiel. Ich erhielt 2,0 g Säure, d. i. 70% d. Th. Ihr Schmp. lag bei 138°.

8,50 mg Sbst.: 0,2735 ccm N (20°, 766 mm)
6,93 mg Sbst.: 0,220 ccm N (20°, 766 mm)
$C_{24}H_{31}O_3N$ (381,24). Ber.: N 3,67
Gef.: N 3,78; 3,73

Bei den noch folgenden Phtalaminsäuren erwiesen sich die Kaliumsalze ebenfalls als ätherlöslich. Die Aufarbeitung erfolgte in allen Fällen auf die gleiche Weise wie bei dem voranstehenden Beispiel.

Darstellung von N-(α-Methyl-4-heptyl-benzyl)-phtalaminsäure.

Es wurden angewandt: 2,0 g Chlorhydrat des α-Methyl-p-heptyl-benzylamins*, 1,1 g Phtalsäureanhydrid und 25 ccm Pyridin. Die Reaktionsdauer betrug sechs Stunden. Die Aufarbeitung lieferte 0,8 g der gewünschten Säure. Schmp. 118°. Wahrscheinlich läßt sich die Ausbeute (28% d. Th.) durch längeres Einwirken der Reaktionskomponenten erhöhen. Wegen Mangels an Ausgangsmaterial konnte kein zweiter Versuch durchgeführt werden.

8,28 mg Sbst.: 0,279 ccm N (23°, 767 mm)
8,88 mg Sbst.: 0,296 ccm N (24°, 767 mm)
$C_{23}H_{29}O_3N$ (367,2). Ber.: N 3,82
Gef.: N 3,92; 3,87

Darstellung von N-[β-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-äthyl]-N-(3-methyl-7-dimethyl-heptyl)-phtalaminsäure.

1,93 g Chlorhydrat des N-(3-Methyl-7-dimethyl-heptyl)-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamins, 0,74 g Phtalsäureanhydrid und 20 ccm Pyridin wurden 65 Stunden auf 140° erhitzt. Ich gewann auf dem üblichen Wege 1,5 g Phtalaminsäure (d. i. 60% d. Th.). Schmp. 106—107°. Bei einem zweiten Ansatz, bei dem die Reaktionsdauer auf 70 Stunden erhöht worden war, erhielt ich eine Ausbeute von 76% d. Th.

6,86 mg Sbst.: 0,174 ccm N (23°, 766 mm)
5,52 mg Sbst.: 0,137 ccm N (23°, 766 mm)
$C_{30}H_{43}O_5N$ (497,3). Ber.: N 2,82
Gef.: N 2,95; 2,89

Darstellung von N-(4-Phenoxy-α-methyl-benzyl)-N-(3,4-diäthoxy-benzyl)-phtalaminsäure.

2,20 g des Chlorhydrates vom N-(3,4-Diäthoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamin, 0,74 g Phtalsäureanhydrid und 20 ccm Pyridin wurden

54 Stunden im Ölbad im Sieden erhalten. Die Aufarbeitung zeigte, daß die Reaktionsdauer zu kurz gewesen war. Denn es wurden nur 1,6 g Phtalaminsäure (47% d. Th.) neben 0,7 g unverändertem Chlorhydrat erhalten. Die Säure schmolz bei 115° und begann bei 68° zu sintern. Da es mir nicht gelang, sie aus wäßrigem Alkohol umzukristallisieren, wurde von einer Analyse der Säure Abstand genommen.

Darstellung von N-(γ-Phenylpropyl)-N-(4-phenoxy-α-methyl-benzyl)-phtalaminsäure.

Es kamen 1,84 g Chlorhydrat des N-(γ-Phenylpropyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamins, 0,74 g Phtalsäureanhydrid und 20 ccm Pyridin zur Umsetzung. Dauer der Reaktion: 65 Stunden. Bei der Aufarbeitung wurden neben 1,5 g der angestrebten Phtalaminsäure 0,4 g nicht umgesetztes Chlorhydrat zurückgewonnen. Die Ausbeute betrug, auf angegriffenes Amin berechnet, 81% d. Th. Schmp. 144°. Die Säure begann bei 60° zu sintern.

4,84 mg Sbst.: 0,128 ccm N (24°, 763 mm)
7,24 mg Sbst.: 0,187 ccm N (23°, 763 mm)

$C_{31}H_{29}O_4N$ (479,2). Ber.: N 2,92
Gef.: N 3,05; 2,98

Darstellung von N-(4-Phenoxy-α-methyl-benzyl)-N-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-phtalaminsäure.

Zur Anwendung kamen 2,15 g Chlorhydrat des N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-4-phenoxy-α-methyl-benzylamins, 0,74 ccm Phtalsäureanhydrid und 20 ccm Pyridin. Es wurde 54 Stunden im Ölbad zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte 1,5 g der oben angeführten Phtalaminsäure. Schmp. 167°. Da 0,8 g Chlorhydrat zurückerhalten wurden, ergab sich eine Ausbeute von 92% d. Th.

7,86 mg Sbst.: 0,180 ccm N (22°, 762 mm)
9,43 mg Sbst.: 0,211 ccm N (22°, 762 mm)

$C_{32}H_{31}O_7N$ (541,24). Ber.: N 2,58
Gef.: N 2,66; 2,60

Darstellung der optisch aktiven 5-Isoamyl-5-phenylallyl-barbitursäure.

Eine Lösung von 39,6 g optisch aktiver Isoamyl-barbitursäure* in der berechneten Menge etwa 4%iger Kalilauge wurde nach Zugabe von 39,4 g Phenyl-allylbromid auf der Maschine 90 Stunden intensiv geschüttelt. Sodann wurde von der ausgefallenen Säure abgesaugt und diese nach dem Waschen mit Wasser in verdünnter Natronlauge gelöst. Die Lösung wurde mit Tierkohle geschüttelt und aus dem Filtrat die Barbitursäure mit verdünnter Salzsäure gefällt. Sie wurde mit Wasser gewaschen und nach dem Vortrocknen auf Ton im Vakuum bei 60° nachgetrocknet. Es wurden 34 g Säure erhalten, d. i. 54% d. Th. Schmp. 164—165°. Nach dem Umkristallisieren aus Toluol lag der Schmp. bei 165°.

---

* Die optisch aktive 5-Isoamyl-barbitursäure ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Sie wurde mir von Herrn Professor Kindler zur Verfügung gestellt.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. Ann. Inst. Pasteur, *16*, 785 (1902).
2. C. *1902*, I 775.
3. Klin. Wschr. *41*, 329 u. 362 (1904).
4. Brit. med. J. *1905*, I 1140.
5. Dtsch. med. Wschr. *33*, 49 u. 1889 (1907).
6. Proc. Roy. Soc. *79*, 505 (1907).
7. Arch. *1934*, 811.
8. Arch. *1931*, 71 u. *1933*, 431.
9. Rec. trav. chim. *13*, 98 (1894).
10. E. Gehlhaar, Diss. Hamburg 1935, 30.
11. C. Mannich u. W. Jakobsohn, B. *43*, 196 (1910).
12. K. Kindler u. W. Peschke, Arch. *1934*, 67.
13. Kipping, B. *38*, 2491 (1905).
14. V. Grignard, E. Bellet u. Ch. Courtot, A. ch. (9) 12,366 (1919).
15. H. Leuchs u. P. Sander, B. *58*, II 2200—2201 (1925).
16. J. v. Braun u. O. Kruber, B. *45*, 386—387 (1912).
17. Perkin, B. *13*, 122 (1880).
18. J. v. Braun, B. *43*, 2848 (1910).
19. J. v. Braun, B. *45*, 2192 (1912).
20. Limpricht, A. *244*, 314 (1867).
21. E. Gehlhaar, Diss. Hamburg 1935, 31.
22. S. Gabriel u. W. Landsberger, B. *31*, 2740 (1898).

LEBENSLAUF.

Ich, Otto Franz Helmut Höter, wurde am 14. Oktober 1911 als Sohn des Maurers Franz Höter in Hamburg geboren. Meine Schulbildung erhielt ich an der Oberrealschule in Eppendorf zu Hamburg, wo ich Ostern 1930 die Reifeprüfung bestand. Dann studierte ich Naturwissenschaften, insbesondere Chemie, an der Universität zu Hamburg.

Den ersten Teil des Verbandsexamens legte ich am 3. Mai 1933 bzw. am 7. Februar 1934 ab, den zweiten am 30. November 1935 bzw. am 6. Dezember 1935.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen und Übungen folgender Herren: Artin, Estermann, Heitz, Kister, Koch, Minkowski, Müller, Neumann, Rabe, Remy, Riebesell, Schlubach, Schmalfuß, Sperner, Stern, Wagner, Winkler.